ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1983 N° 83

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DES DIGITALIQUES CHEZ LE CHIEN

DIGOXINE - DIGITOXINE - OUABAINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1983
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

Bertrand A., V. DEDINA
Né le 24 Juillet 1956 à BOULOGNE-BILLANCOURT (Hauts-de-Seine)

Jury :

Président : M. BESSOU
Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs :
M. RUCKEBUSCH
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. TOUTAIN
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Association des Élèves
E. N. V T

UNIV.
LIBRARY
BRC.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543924_0066

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1983 N° 83

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DES DIGITALIQUES CHEZ LE CHIEN

DIGOXINE - DIGITOXINE - OUABAINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1983
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

Bertrand A., V. DEDINA
Né le 24 Juillet 1956 à BOULOGNE-BILLANCOURT (Hauts-de-Seine)

Jury :

Président : M. BESSOU
Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : M. RUCKEBUSCH
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. TOUTAIN
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Association des Élèves
E. N. V. T.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. LAUTIE
Directeur honoraire ..... M. FLORIO
Professeurs honoraires ..... MM. BRIZARD
SAURAT
GODFRAIN

PERSONNEL ENSEIGNANT

HAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

ofesseur titulaire ..... Mme BURGAT-SACAZE
aître-Assistant ..... M. PETIT

Pharmacie et Toxicologie

HAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

ofesseur titulaire ..... MM. RICO
ofesseur sans chaire ..... BRAUN
aître-Assistant agrégé ..... BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale
Informatique biologique et médicale

HAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

ofesseur titulaire ..... MM. PAVAUX
aître-Assistant ..... LIGNEREUX
aître-Assistant ..... SAUTET

Organogénèse – Tératologie
Anatomie générale – Anatomie appliquée

HAIRE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET HERAPEUTIQUE

rofesseur titulaire ..... MM. RUCKEBUSCH
rofesseur sans chaire ..... FARGEAS
laître-Assistant Agrégé ..... TOUTAIN

Physiologie – Pharmacodynamie
Thérapeutique

HAIRE D'HISTOLOGIE – ANATOMIE PATHOLOGIQUE

rofesseur titulaire ..... MM. VAN HAVERBEKE
rofesseur sans chaire ..... CABANIE
laître-Assistant Agrégé ..... MAGNOL

Histologie – Embryologie
Anatomie Pathologique – Clinique

HAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE NIMALE

rofesseur titulaire ..... MM. LABIE
laître de conférences ..... EECKHOUTTE
laître-Assistant Agrégé ..... Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et
Technologie des denrées alimentaires
d'origine animale – Clinique

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire ..... MM. DORCHIES
Maître de Conférences ..... FRANC
Maître-Assistant ..... DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée – Ecologie
Parasitologie externe – Dermatologie
Parasitologie interne – Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

Professeur titulaire ..... MM. LESCURE
Maître de Conférences ..... GUELFI
Maître-Assistant ..... REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des
Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... MM. TOURNUT
Maître de Conférences ..... BEZILLE
Maître-Assistant ..... JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale
du Bétail et des animaux de basse-cour
Clinique – Consultation itinérante

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... MM. CAZIEUX
Maître de Conférences ..... GENEVOIS
Maître-Assistant Agrégé ..... AUTEFAGE
Maître Assistant ..... FAYOLLE

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale
Radiologie – Technique chirurgicale
Anesthésiologie – Pathologie chirurgicale
Traumatologie – Podologie orthopédique – Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... MM. FERNEY
Professeur sans chaire ..... ROYAL
Maître-Assistant ..... BERTHELOT

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle
Sémiologie et propédeutique
Pathologie de la Reproduction
Obstétrique et pathologie du nouveau-né
Clinique – Consultation itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES – ZOONOSES LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... MM. CHANTAL
Maître-Assistant ..... PICAVET
Maître-Assistant ..... LACHERETZ

Epidémiologie – Maladie Contagieuses
Zoonoses – Législation sanitaire – Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE – MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... MM. LAUTIE
Maître-Assistant ..... PELLERIN
Maître-Assistant ..... MILON

Microbiologie – Immunologie
Pathologie Générale

CHAIRE D'ELEVAGE ET ECONOMIE

Professeur titulaire ..... MM. QUEINNEC
Professeur sans chaire ..... DARRE
Maître-Assistant ..... Mme QUEINNEC

Ethnologie – Génétique animale
Extérieur – Zootechnie et économie générales
Ethologie appliquée, Sciences, Techniques
Economie de l'Elevage et des Productions animales
Insémination artificielle – Organisation de l'Elevage

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... MM. FALIU
Professeur sans chaire ..... GRIESS
Maître-Assistant ..... ENJALBERT

Botanique appliquée et bromatologie
Agronomie – Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET et MAZENC.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 Mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DES DIGITALIQUES CHEZ LE CHIEN

DIGOXINE - DIGITOXINE - OUABAÏNE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BESSOU,
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Qui a bien voulu accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur TOUTAIN,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui nous a guidé dans sa réalisation.

Sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur RUCKEBUSCH,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a bien voulu faire partie de notre Jury de Thèse.

Hommage respectueux.

- PLAN -

INTRODUCTION..... p. 1

Première Partie : PRINCIPES ACTIFS - PREPARATIONS COMMERCIALES..... p. 3

I. - STRUCTURES - PROPRIETES PHYSIQUES..... p. 5

II. - SPECIALITES EXISTANTES..... p. 7

1. - Principe actif seul..... p. 7
2. - Principe actif en association..... p. 8

Deuxième Partie : PHARMACOCINETIQUE..... p. 9

I. - ADMINISTRATION - ABSORPTION - BIODISPONIBILITE..... p. 11

1. - Voie d'administration - Site d'absorption..... p. 11
   a) Voie orale
   b) Voie intraveineuse
   c) Voie intramusculaire
2. - Biodisponibilité..... p. 12
   a) Définition
   b) Influence de la formulation
   c) Influence du pH gastrique

II. - TRANSPORT - DISTRIBUTION..... p. 14

1. - Transport et fixation aux protéines plasmatiques..... p. 14
2. - Distribution..... p. 16
   a) Distribution tissulaire
   b) Volume de distribution

III. - METABOLISME..... p. 22

1. - Cycle entéro-hépatique..... p. 22
2. - Phase de dégradation..... p. 22
3. - Phase de synthèse..... p. 23

IV. - ELIMINATION..... p. 26

1. - Elimination de la Digoxine..... p. 26
   a) Modèle physiologique
   b) Les produits d'élimination et leurs voies d'élimination
   c) Les paramètres de l'élimination
2. - Elimination de la Digitoxine..... p. 31
3. - Elimination de l'Ouabaïne..... p. 31

V. - DONNEES NUMERIQUES ET FACTEURS DE VARIATION..... p. 32

1. - Données numériques..... p. 32
2. - Facteurs de variation..... p. 33

VI. - POSOLOGIE ET DIGITALISATION..... p. 35

1. - La digitalisation rapide..... p. 35
2. - La digitalisation lente..... p. 35

Troisième Partie : PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES..... p. 39

I. - ACTIONS DES DIGITALIQUES SUR LA FONCTION CARDIAQUE..... p. 41

1. - Les actions et leurs résultats..... p. 41
2. - Les mécanismes..... p. 44
   2.1. - Action indirecte..... p. 44
      a) Action vagale
      b) Action sympatholytique
   2.2. - Action directe..... p. 46
      a) Sur le tissu nodal
      b) Sur le tissu myocardique
3. - Conclusion..... p. 52

II. - EFFETS LATERAUX..... p. 52

1. - Action sur les vaisseaux..... p. 52
2. - Effets sur la diurèse..... p. 52
3. - Effets sur le système nerveux central..... p. 54
4. - Effets sur les muscles lisses et striés..... p. 54

Quatrième Partie : TOXICITE..... p. 57

I. - TOXICITE AIGUE CHEZ LE CHIEN..... p. 59

II. - TOXICITE CHRONIQUE..... p. 60

1. - Les signes de l'intoxication..... p. 60
   a) La concentration plasmatique en Digoxine
   b) Les signes cliniques de l'intoxication
   c) Les signes électrocardiographiques
   d) Les paramètres sanguins
   e) Bilan des signes d'intoxication chronique chez le chien
2. - Les lésions macroscopiques et microscopiques..... p. 62
3. - Les variations de la toxicité..... p. 64
   a) Les variations de la toxicité avec le sexe et la présence d'oestrogènes
   b) Les variations de la toxicité avec la kaliémie
   c) Les variations de la toxicité avec la magnésémie et la calcémie
   d) Les variations de la toxicité en présence d'une ascite
   e) Les variations de la toxicité avec l'état thyroïdien du sujet
4. - Traitement des intoxications par les digitaliques..... p. 66
   a) Arrêt immédiat du traitement digitalique
   b) Apport de potassium
   c) Les anti-arythmiques utilisables
   d) Utilisation du $NiCl_2$
   e) Utilisation d'anticorps spécifiques antiglucosides cardiotoniques

Cinquième Partie : THERAPEUTIQUE..... p. 71

I. - INDICATIONS..... p. 73

1. - L'insuffisance cardiaque congestive..... p. 73
2. - Les troubles du rythme..... p. 74
3. - Quelques indications particulières..... p. 74

II. - CONTRE-INDICATIONS..... p. 75

III. - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES..... p. 75

1. - Associations modifiant les effets pharmacologiques des digitaliques..... p. 75
1.1. - Effets potentialisés..... p. 75
1.2. - Effets atténués..... p. 79
2. - Les associations conseillées..... p. 80
3. - Les associations déconseillées..... p. 81

IV. - POSOLOGIE..... p. 81

1. - Posologie indicative..... p. 81
2. - Règles à observer..... p. 81
3. - Ajustement individuel - Surveillance du traitement..... p. 82

CONCLUSION..... p. 83

BIBLIOGRAPHIE..... p. 87

- INTRODUCTION -

Les digitaliques sont des médicaments cardiotoniques majeurs dont l'indication est l'insuffisance cardiaque ; ceci les oppose aux analeptiques cardiaques, médicaments de la défaillance passagère, même si leur but commun est d'accroître le débit cardiaque.

Leur importance en médecine vétérinaire est faible si on la compare à l'utilisation qui en est faite en médecine humaine. Leur emploi est souvent peu raisonné, suivant des règles calquées à tort sur celles en vigueur en cardiologie humaine.

Les progrès de la pharmacologie vétérinaire dans leur domaine permettent maintenant une utilisation rationnelle de ces produits dans l'espèce canine.

Cette étude a pour but de faire le point sur l'utilisation des hétérosides cardiotoniques les plus courants en médecine canine : DIGOXINE, DIGITOXINE et OUABAINE.

Les références bibliographiques compilées pourraient être classées en trois catégories en fonction de leur intérêt pratique et de leur actualité :

- des données récentes qui éclairent des points jusque là obscurs ou négligés dans l'espèce canine ;
- puis, des données plus anciennes mais qui font toujours autorité ;
- enfin, les résultats de travaux concernant d'autres espèces (humaine en particulier), que l'on extrapolera faute de données spécifiques : on précisera alors l'espèce concernée. Chaque fois que l'espèce expérimentale à l'origine des résultats cités ne sera pas précisée, on devra comprendre qu'il s'agit de données spécifiquement canines.

Outre les trois principes actifs précités, existent d'autres digitaliques plus rarement utilisés en médecine canine : l'acétyldigitoxine, l'acétyldigoxine, le lanatoside C... Nous n'envisagerons pas ici leur étude.

PREMIERE PARTIE

- PRINCIPES ACTIFS -

- PREPARATIONS COMMERCIALES -

I. - STRUCTURE - PROPRIETES PHYSIQUES (12)

DIGITOXIN (DCI)

Formule chimique brute : $C_{41}\ H_{64}\ O_{13} = 764,9$

Nomenclature chimique :

3 β tridigitoxoside de 3 β ,14-dihydro-5 β card 20-(22) énolide

Formule semi-développée : Fig. 1 a

Autres noms : Digitaline cristallisée, Digitaline Nativelle, Digitoxonum, Digitoxoside, Digitoxine

Propriétés physiques : poudre blanche *pratiquement insoluble dans l'eau*, soluble dans 150 parties d'alcool

DIGOXIN (DCI)

Formule chimique brute : $C_{41}\ H_{64}\ O_{14} = 780,9$

Nomenclature chimique :

3 β tridigitoxoside de 3 β, 12 β,14-trihydroxy-5 β card 20-(22) énolide

Formule semi-développée : Fig. 1 b

Autre nom : Digoxinum

Propriétés physiques : cristaux incolores ou poudre blanche,
très peu soluble dans l'eau,
soluble à 20°C dans 122 parties d'alcool (80 %),
stable en solution aqueuse à pH 7 mais
hydrolysable en solution acide : à 37°C, le temps de demi-hydrolyse est de : - 13 mn à pH 1
- 130 mn à pH 2

OUABAIN (DCI)

Formule chimique brute : $C_{29}\ H_{44}\ O_{12},\ 8\ H_2O = 728,8$

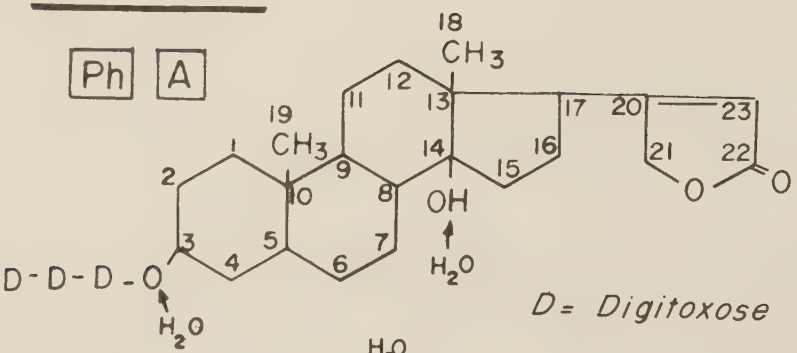
Nomenclature chimique :

3-L-rhamnoside de 1 β, 3 β, 5, 11 α,14,L9-hexahydroxy-5 β-card 20-(22) énolide

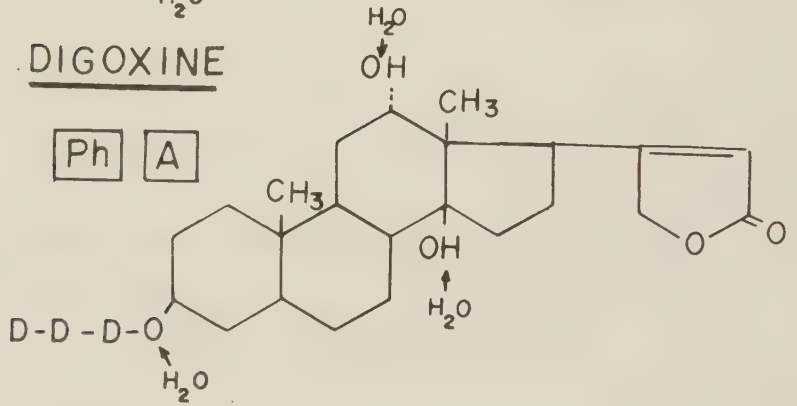
Formule semi-développée : Fig. 1 c

Propriétés physiques : *soluble dans l'eau*

a/ DIGITOXINE



b/ DIGOXINE



c/ OUABAINE

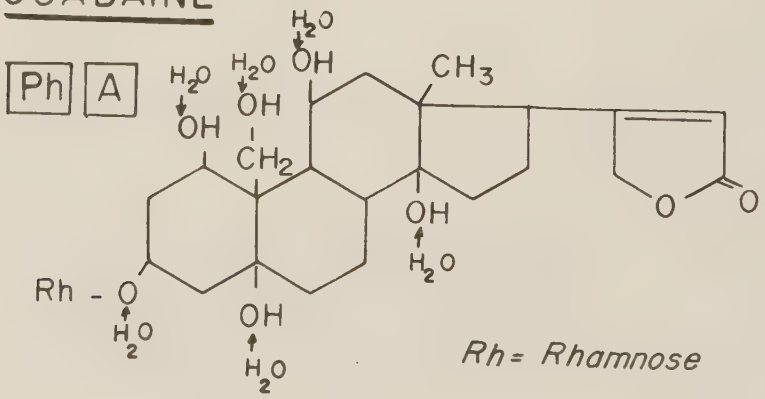


Fig. 1 : Formules semi-développées

(a) Digitoxine - (b) Digoxine - (c) Ouabaïne
L'appartenance à la pharmacopée, au tableau A, et le degré d'hydratation sont mentionnés.

II. - SPECIALITES EXISTANTES

Dénomination commerciale humaine (70) : toutes appartiennent au TABLEAU A.

1. - Principe actif seul

a) Digitoxin (DCI)

DIGITALINE NATIVELLE N.D. (Laboratoire Nativelle)

- Comprimés à 0,1 mg par unité : boîte de 40,
  excipient sans stéarate de magnésium
- Soluté oral à 0,1 mg pour cinq gouttes : flacon de 10 ml
  excipient : alcool, glycérine, eau
- Ampoule injectable à 0,2 mg par unité : boîte de 6
  excipient : glycérine, eau, alcool

b) Digoxin (DCI)

CORAGOXINE N.D. (Laboratoire Servier)

- Comprimés à 0,125 mg par unité : boîte de 100
  excipient comportant du stéarate de magnésium

DIGOXINE NATIVELLE N.D. (Laboratoire Nativelle)

- Comprimés sécables à 0,25 mg par unité : boîte de 40
  excipient sans stéarate de magnésium
- Soluté oral à 0,05 mg par ml : flacon de 3 ml
  excipient : alcool, glycérine, eau
- Ampoules injectables à 0,5 mg par unité : boîte de 6
  excipient : propylène-glycol, alcool, eau

c) Ouabaïne

OUABAINE AGUETTANT N.D. (Laboratoire Aguettant)

- Soluté injectable à 0,25 mg par ampoule de 1 ml : boîte de 10
  excipient : eau

OUABAINE ARNAUD N.D. (Laboratoire Nativelle)

- Soluté injectable à 0,25 mg par ampoule de 1 ml : boîte de 6
  excipient : eau
- Soluté buvable à 20 mg pour 50 gouttes : flacon de 10 ml
  excipient : alcool, glycérine, eau

2. - Principe actif en association

CARDINATINE N.D. (Laboratoire Nativelle)

- Comprimés à 0,1 mg de digitoxine par unité : boîte de 40
- Composition : digitoxine..... 0,1 mg
  pyridoxine (chlorhydrate)... 50 mg
  potassium (chlorure de)..... 100 mg

  Excipient sans stéarate de magnésium

DIGIBAINE N.D. (Laboratoire Deglaude)

- Présentation : flacon de 10 ml
- Composition : digitaline..... 3,33 mg par flacon
  ouabaïne..... 6,66 mg par flacon

  Excipient : alcool, glycérine, eau
  XV gouttes = 0,10 mg de digitaline + 0,20 mg de ouabaïne

DIGIPLEX N.D. (Laboratoire Servier)

- Comprimés par boîte de 50
- Composition : extrait glucosidique total de la feuille de *Digitalis purpurea*..... 0,25 mg par comprimé

  2 comprimés équivalent à un comprimé de digitaline cristallisée à 0,1 mg

  Excipient : comportant du stéarate de magnésium

On voit donc l'absence des tonicardiaques dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire qui conduira obligatoirement le praticien à utiliser des spécialités humaines.

DEUXIEME PARTIE

- PHARMACOCINETIQUE -

La pharmacocinétique est la discipline qui envisage le devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle précise les données biologiques tenant à l'absorption, à la distribution, au métabolisme et à l'élimination de ce produit.

I. - ADMINISTRATION - ABSORPTION - BIODISPONIBILITE

1. - Voie d'administration - Site d'absorption

Le praticien doit choisir la voie d'administration du principe actif qu'il a retenu en fonction de deux critères qui conditionnent l'efficacité du traitement :

- la facilité d'administration du médicament qui incitera le propriétaire à mener le traitement à son terme ;
- l'importance et la vitesse de l'absorption selon la voie d'administration, en fonction de la liposolubilité du produit.

a) Voie orale

La digitalisation est un traitement chronique par excellence ; la voie orale sera donc particulièrement recommandée pour sa simplicité : on aura alors recours à des principes actifs liposolubles. Ainsi, la DIGITOXINE et la DIGOXINE, peu polaires (2 groupements hydroxylés), seront absorbées passivement au niveau de l'intestin grêle (45) et pourront être administrées par la voie orale ; par contre, l'OUABAINE, beaucoup plus hydrosoluble (6 groupements hydroxylés) (Fig. 1), sera très mal résorbée par le tube digestif.

b) Voie intraveineuse

La DIGITOXINE et la DIGOXINE (en solution alcoolique) et l'OUABAINE (en solution aqueuse) sont utilisables par la voie intraveineuse.

c) Voie intramusculaire

L'affinité des trois produits pour les protéines musculaires élimine la possibilité d'injection intramusculaire (45). Le produit resterait au point d'injection, déterminant une importante irritation, sans que l'on puisse obtenir une concentration thérapeutique efficace au niveau cardiaque. CLERC envisage toutefois l'administration de la dose d'entretien d'OUABAINE par cette voie (11).

2. - Biodisponibilité

a) Définition

La biodisponibilité correspond à la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. Il est possible de la déterminer par la méthode des aires sous la courbe des concentrations plasmatiques (53).

$$\text{La biodisponibilité } F = \frac{\text{Aire sous la courbe pour la voie étudiée}}{\text{Aire sous la courbe pour l'administration IV}}$$

Par définition, la biodisponibilité IV = 100 %.

b) Influence de la formulation

La DIGOXINE administrée sous forme de teinture est résorbée plus rapidement et plus complètement que sous forme de comprimés (6) (Tableau 1). Mais les valeurs de la biodisponibilité peuvent différer selon les marques de comprimés ; ainsi, interviennent un certain nombre de facteurs :

• La méthode de fabrication (33)

La méthode dite "sèche" (mélange de poudres avant la compression) donnera des comprimés de biodisponibilité inférieure à ceux obtenus par la méthode dite "humide" (dilution des poudres dans un solvant, puis évaporation avant compression). On remarque que les laboratoires producteurs ne précisent pas leur méthode de fabrication.

• La nature de l'excipient (33)

Un excipient dans la composition duquel entre le stéarate de magnésium procurera un comprimé moins dur, plus friable, de meilleure biodisponibilité. On note que certains laboratoires précisent la nature de l'excipient.

Tableau 1 : Pharmacocinétique et biodisponibilité de la DIGOXINE chez six chiens ayant reçu 30 µg/kg de DIGOXINE oralement sous forme de teinture ou de comprimés (d'après BUTTON et coll. - 6)

	Teinture	Comprimé
F (%)	71,40 ± 8,20	58,00 ± 11,60
C_{max} (ng/ml)	5,66 ± 1,86	4,34 ± 1,21
t_{max} (h)	0,75 ± 0,42	2,00 ± 0,71
Délai (h)	< 0,25	> 0,60 ± 0,38

F = biodisponibilité (%)
C_{max} = concentration plasmatique maximale (ng/ml)
t_{max} = moment d'apparition du pic plasmatique après administration (h)
délai = délai d'apparition plasmatique de la DIGOXINE dans le sang (h)

• Une trituration plus longue, avec du lactose par exemple (33, 40), aboutissant à une meilleure fragmentation des particules de DIGOXINE, augmentera significativement la biodisponibilité.

En conclusion, si les différences entre les marques ne sont significatives que pour le taux de dissolution (14), on a noté une variation corrélative des autres paramètres ; *il est donc conseillé d'éviter toute transition de marque au cours d'un même traitement.*

c) Influence du pH gastrique

L'hydrolyse de la DIGOXINE est minimale à pH 3 et elle augmente rapidement quand le pH diminue (21), de telle sorte que 90 % de la DIGOXINE est hydrolysée en 60 minutes à pH 1,2. Chez l'animal à jeun, le temps de résidence du produit dans l'estomac étant allongé et le pH n'étant pas atténué par le bol alimentaire, l'hydrolyse sera plus forte. *On préconisera donc une administration concomitante au repas.*

N.B. : Ces résultats, obtenus à partir d'études sur la DIGOXINE, peuvent être extrapolés ou ont été confirmés pour la DIGITOXINE.

II. - TRANSPORT - DISTRIBUTION

1. - Transport et fixation aux protéines plasmatiques

• OLIVER et coll. (45) ont montré que la DIGITOXINE tritiée, résorbée à partir de l'intestin grêle, gagnait la circulation générale par deux voies :

- la voie sanguine par la veine porte,
- la voie lymphatique par les lymphatiques mésentériques et le canal thoracique.

• La fixation de la DIGITOXINE et de la DIGOXINE aux protéines plasmatiques est de type Van der Waals. La protéine en cause est l'albumine

• Le taux de fixation aux protéines plasmatiques du chien, déterminé *in vitro* (1), montre :

- une indépendance entre la concentration plasmatique en DIGOXINE et DIGITOXINE et le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques dans un large intervalle de concentration (Tableau 2) ;

Tableau 2 : Taux de fixation aux protéines plasmatiques (%) pour la DIGITOXINE et la DIGOXINE en fonction de la concentration plasmatique (ng/ml) du produit (d'après BAGGOT et DAVIS - 1)

Concentration / Principe actif	2,5	10	50	1.000
DIGOXINE	27,0 ± 2,63 %			
DIGITOXINE			88,8 ± 0,53 %	

Concentration thérapeutique de la DIGOXINE : 10 ng/ml de plasma
Concentration thérapeutique de la DIGITOXINE : 50 ng/ml de plasma

Tableau 3 : Taux de fixation aux protéines plasmatiques (%) pour la DIGITOXINE et la DIGOXINE chez un chien intact et chez un chien néphrectomisé (d'après BAGGOT et DAVIS - 1)

Concentration / Principe actif	Chien intact	Chien néphrectomisé
DIGITOXINE	91,5 ± 0,45	90,9 ± 0,57
DIGOXINE	30,6 ± 1,28	18,3 ± 3,23

- un taux de fixation très important pour la DIGITOXINE et moindre pour la DIGOXINE, en particulier pour des concentrations plasmatiques thérapeutiques (Tableau 2).

Remarque : On a mis en évidence sur des chiens un taux de fixation de la DIGOXINE significativement diminué 24 heures après néphrectomie bilatérale (Tableau 3). *Il conviendra donc de réduire la posologie en DIGOXINE chez le chien insuffisant rénal, la fraction libre, active, étant par là même accrue* (1).

• Le taux de fixation aux protéines plasmatiques de l'OUABAINE est très faible ; le transport s'effectue donc sous forme libre, directement utilisable.

2. - Distribution

a) Distribution tissulaire

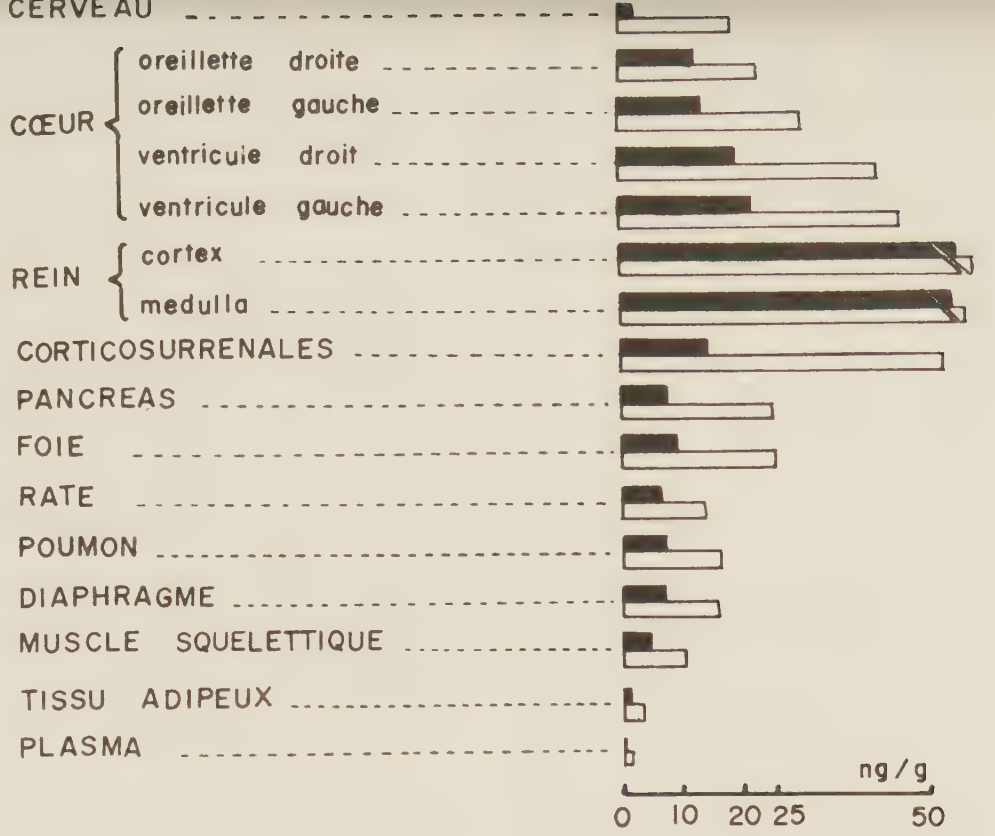
• KUHLMANN et coll. (38) ont étudié la concentration plasmatique et tissulaire de DIGOXINE chez le chien après injection intraveineuse unique puis répétée de DIGOXINE tritiée (0,0125 mg/kg).

• Ces auteurs ont mis en évidence l'existence d'un système de distribution bicompartimental (53) :

- le premier compartiment, celui à qui appartiennent la plupart des tissus de l'organisme, entretient des échanges rapides avec le sang ;
- le second, ou compartiment périphérique, est constitué par le cerveau qui se charge en DIGOXINE (et la libère) beaucoup plus lentement (la gaine lipidique des capillaires cérébraux modifiant la cinétique de ces molécules relativement polaires).

(1) Pour une dose unique de DIGOXINE (Fig. 2, Tableau 4), les concentrations les plus élevées, 24 heures après l'injection d'une dose unique de DIGOXINE, se trouvent dans le rein, puis dans le coeur. On note une concentration cérébrale faible et une très faible concentration dans le tissu adipeux. *Il en résulte que la posologie devra être calculée en fonction du poids maigre et non du poids vif.*

(2) Pour une dose quotidienne répétée pendant dix jours (Fig. 2, Tableau 5), la concentration rénale, très élevée dès la première injection, augmente encore dans un rapport de deux pour la corticale, de



24 h après dose unique ; 24 h après la 10e administration quotidienne

Fig. 2 : Concentration de DIGOXINE tissulaire (ng/g) dans divers tissus de Beagles

(d'après KUHLMANN - 38)

Tableau 4 : Concentration tissulaire (ng/g) de la DIGOXINE (0,0125 mg/kg) en fonction de la durée du traitement en jours

(d'après KUHLMANN et coll. - 38)

Organes	Durée du traitement (jours)		
	1 jour	4 jours	10 jours
COEUR			
Oreillettes	9,9	16,8	25,7
Ventricules	18,0	26,2	42,5
REIN			
Cortex	118,5	263,5	262,0
Médullaire	31,3	321,6	172,3
FOIE	9,2	23,6	23,1
MUSCLE	5,2	6,1	10,1
GRAISSE	1,8	0,8	3,7
TISSU NERVEUX	2,9	6,1	36,7
PLASMA (ng/ml)	0,37	1,16	1,14

Tableau 5 : Répartition tissulaire de la DIGOXINE (0,0125 mg/kg) après 10 jours de traitement

(d'après KUHLMANN et coll. - 38)

Organes	Poids (%)	µg *in toto*
COEUR	1,0	7,0
FOIE	4,0	16,3
REIN	0,5	22,5
POUMON	1,0	2,6
RATE	0,4	0,7
PANCREAS	0,2	0,9
MUSCLE	40,0	60,3
GRAISSE	20,0	8,4
CERVEAU	1,0	1,3

cinq pour la médulla. La concentration cardiaque double. La concentration dans les autres tissus s'accroît de façon importante, excepté pour le tissu adipeux qui reste très faiblement chargé en DIGOXINE.

Globalement, sur cette digitalisation de dix jours, les concentrations plasmatiques et tissulaires croissent continuellement et, excepté pour le cerveau, atteignent un plateau en 6 à 8 jours (c'est-à-dire cinq fois le temps de demi-vie plasmatique). Certains auteurs expliquent par cette lente saturation du cerveau l'apparition plus ou moins tardive des signes nerveux (vomissements, anorexie, fatigue...) (38, 63).

Au niveau cardiaque, MARCUS et coll. (41) ont montré que la forme chimique retenue par le myocarde était essentiellement la DIGOXINE qui représente 88,5 % de la radioactivité fixée par le myocarde lors d'administration de DIGOXINE tritiée. Ses métabolites, la digoxigénine bisdigitoxoside (BIS) et la digoxigénine monodigitoxoside (MONO) ne représentent que 1,9 et 2,6 % de la radioactivité (Fig. 3).

La répartition myocardique de la DIGOXINE n'est pas identique chez un chien digitalisé et chez un autre recevant une injection unique de DIGOXINE (63).

La courbe de concentration myocardique est : (Fig. 4)

- régulièrement croissante lors de l'injection unique,
- infléchie sur la portion correspondant à l'intervalle 10 mn/30 mn après une nouvelle injection sur un chien digitalisé. A cette inflexion correspond une moindre concentration en DIGOXINE des zones subépicardiques et subendocardiques par rapport au myocarde qu'elles délimitent (ces concentrations sont obtenues par biopsie).

Ces phénomènes seraient dus à une amélioration de l'irrigation sanguine du myocarde lors de digitalisation (63). De même, pour l'OUABAINE, LLOYD et TAYLOR (39) ont montré qu'une augmentation de la fréquence cardiaque était associée à un accroissement de la fixation de l'OUABAINE sur le myocarde d'une manière fonctionnellement efficace.

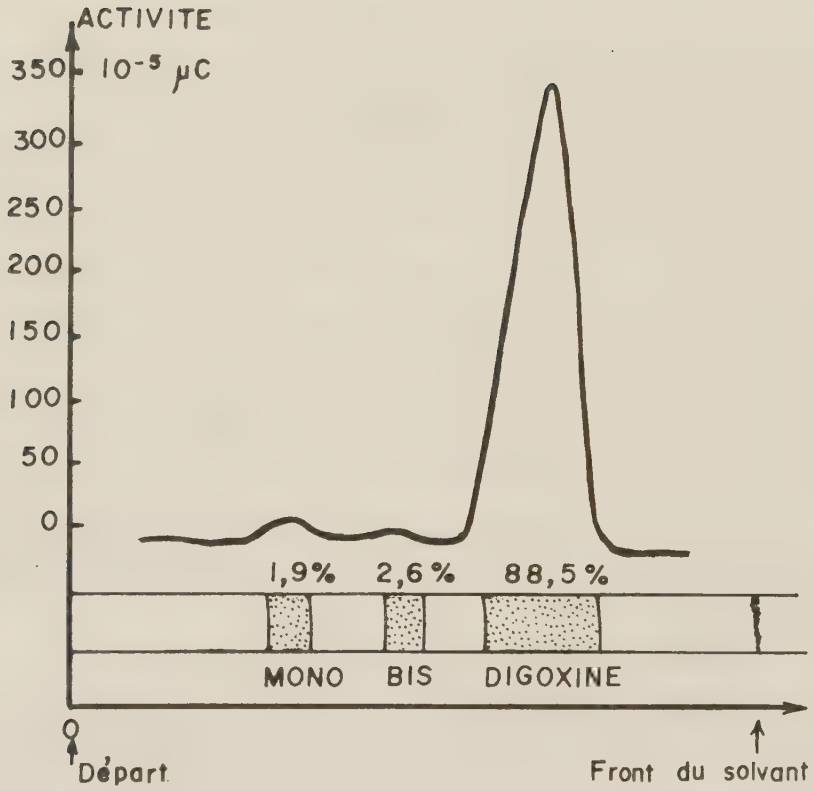


Fig. 3 : DIGOXINE

Chromatogramme d'un éluat de 20 % d'éthanol dans du chloroforme à partir du coeur d'un chien digitalisé et euthanasié après 6 jours de traitement.
MONO : digoxigénine monodigitoxoside
BIS : digoxigénine bisdigitoxoside

(d'après MARCUS et coll. - 41)

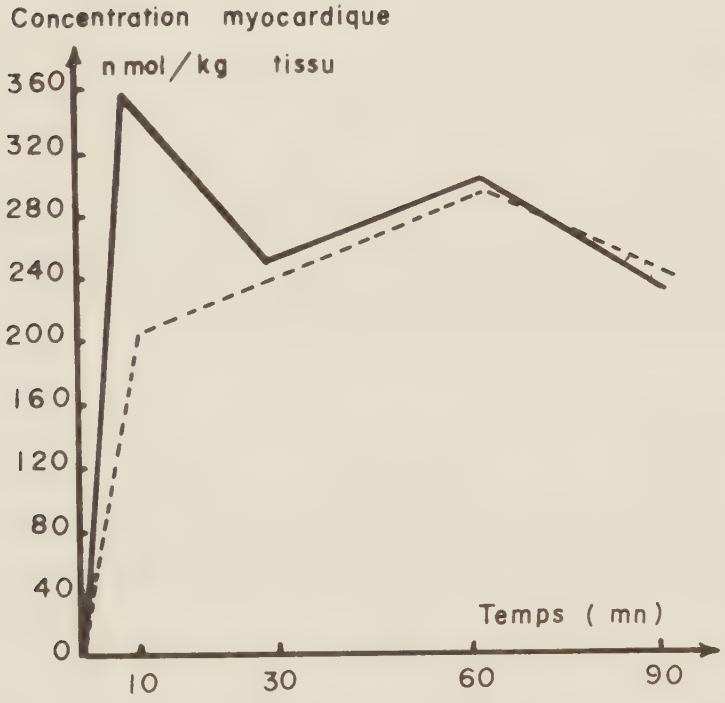


Fig. 4 : DIGOXINE

Courbe des concentrations myocardiques en DIGOXINE (nmol/kg de tissu) en fonction du temps (mn) à la suite d'une injection IV unique de DOGOXINE (trait pointillé) et d'une injection IV sur un chien déjà digitalisé (trait plein).

(d'après STEINESS et VALENTI - 63)

b) Volume de distribution

On a schématisé cette distribution et cette fixation *tissulaire* par une grandeur Vd qui représente le volume corporel *théorique* dans lequel se répartit le produit à la même concentration que dans le plasma.

Si les auteurs fournissent des valeurs divergentes de Vd pour la DIGOXINE, ils s'accordent pour retenir un ordre de grandeur élevé.

GIERKE et coll. (1979) (22)		9,46 ± 1,60	l/kg
BUTTON et coll. (1980) (6)	Vd_{β}	= 15,63	l/kg
	$Vd_{(area)}$	= 12,43	l/kg

On note que pour des volumes de distribution importants tels que ceux de la DIGOXINE, des différences importantes sont classiquement décrites entre les valeurs de Vd_{β} et de $Vd_{(area)}$ qui traduisent les deux approches mathématiques du volume de distribution.

III. - METABOLISME

Le schéma métabolique des digitaliques est bâti sur la succession d'une phase de dégradation et d'une phase de synthèse.

1. - Le cycle entéro-hépatique

HARRISON et coll. (32) ont montré l'existence d'un cycle entéro-hépatique dans le métabolisme de la DIGOXINE. De même, un cycle entéro-hépatique important a été mis en évidence pour la DIGITOXINE (45) ; la diffusion de ce produit dans la circulation sanguine sera donc retardée s'il est administré *per os*.

2. - La phase de dégradation

Le métabolisme hépatique de la DIGOXINE a été étudié par MARCUS et coll. (41) : ils rappellent l'existence d'une biotransformation hépatique importante de la DIGOXINE ; en effet, une étude chromatographique sur les fèces de chien digitalisé montre un pic important de DIGOXINE non transformée (49,5 %), mais aussi deux pics marqués correspondant respectivement à : - la digoxigénine monodigitoxoside (16,6 %) = MONO
- la digoxigénine bisdigitoxoside (13,6 %) = BIS (Fig. 5)

Si la littérature spécialisée montre de grandes divergences dans les schémas métaboliques, elle s'accorde néanmoins pour situer cette biotransformation dans le réticulum endothélial hépatique où interviennent des enzymes microsomiales (66).

Pour les premières étapes de dégradation, deux théories sont proposées (66) (Fig. 6).

3. - La phase de synthèse

La synthèse a été étudiée de manière cinétique : il s'agit de la conjugaison des métabolites de la DIGOXINE et de la DIGITOXINE qui sont respectivement la digoxigénine monodigitoxoside et la digitoxigénine monodigitoxoside à partir de microsomes hépatiques de rat, *in vitro* (9).

La conjugaison du métabolite de la DIGITOXINE est cinq fois plus rapide que celle du métabolite de la DIGOXINE pour une concentration identique du substrat (5 µM). Pour une concentration supérieure (20 µM), le facteur est encore de trois.

On isole respectivement des mélanges incubés :

- un glucuronide de digoxigénine monodigitoxoside,
- un glucuronide de digitoxigénine monodigitoxoside.

La digitoxigénine monodigitoxoside est indéniablement le meilleur substrat pour la glucuronyl-transférase des microsomes de rat (57), par rapport à la digitoxigénine bisdigitoxoside, à la digitoxigénine ou à la digitoxine. Il n'en est pas de même dans toutes les espèces ; ainsi, le taux de glucuronidation de la digitoxigénine monodigitoxoside va décroissant chez les animaux suivants : rat, lapin, cobaye et chat.

Les grandes variations dans l'activité, la stéréospécificité et la distribution dans l'organisme de la glucurono-conjugaison des digitaliques et l'absence de résultats spécifiques seuls valables ne permettent pas de conclure pour l'espèce canine.

N.B. : Le métabolisme des digitaliques peut être modifié par l'action d'autres principes actifs : barbituriques... (cf. chap. "Thérapeutique").

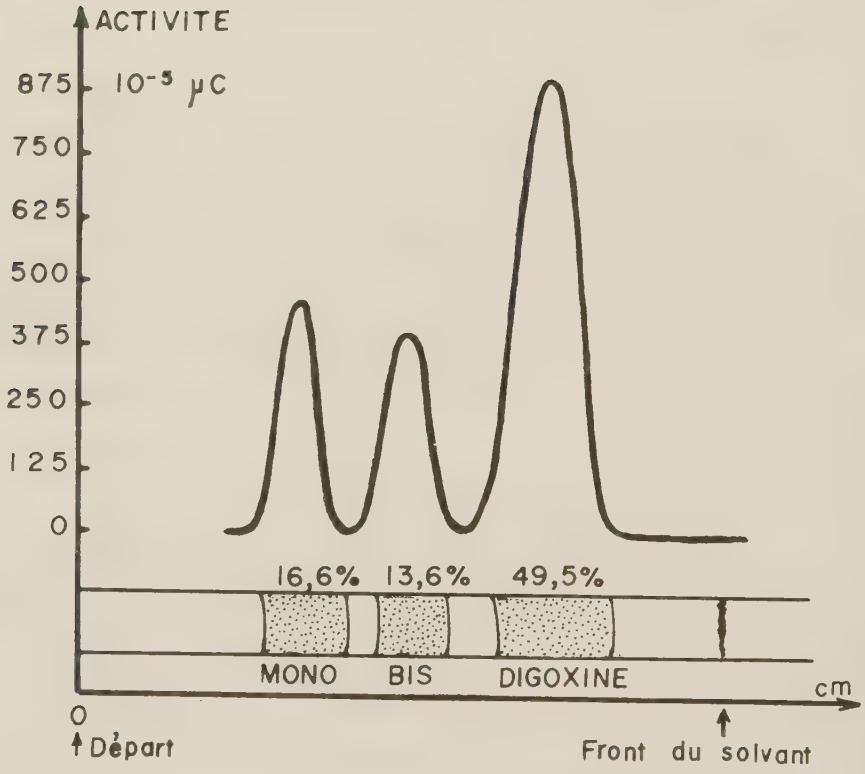
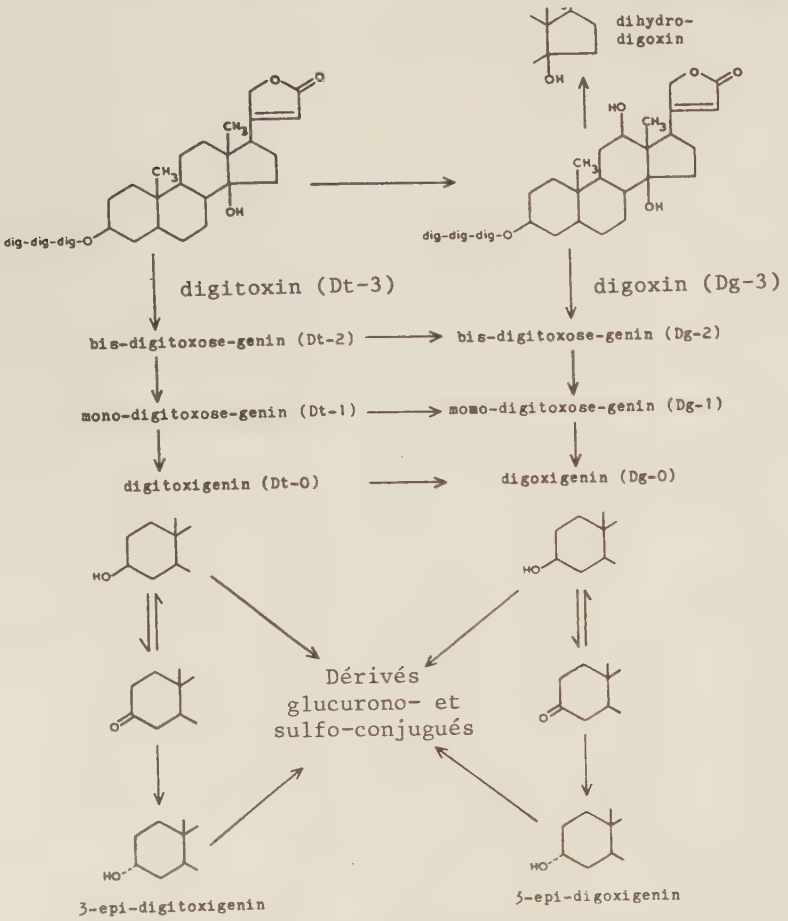


Fig. 5 : DIGOXINE

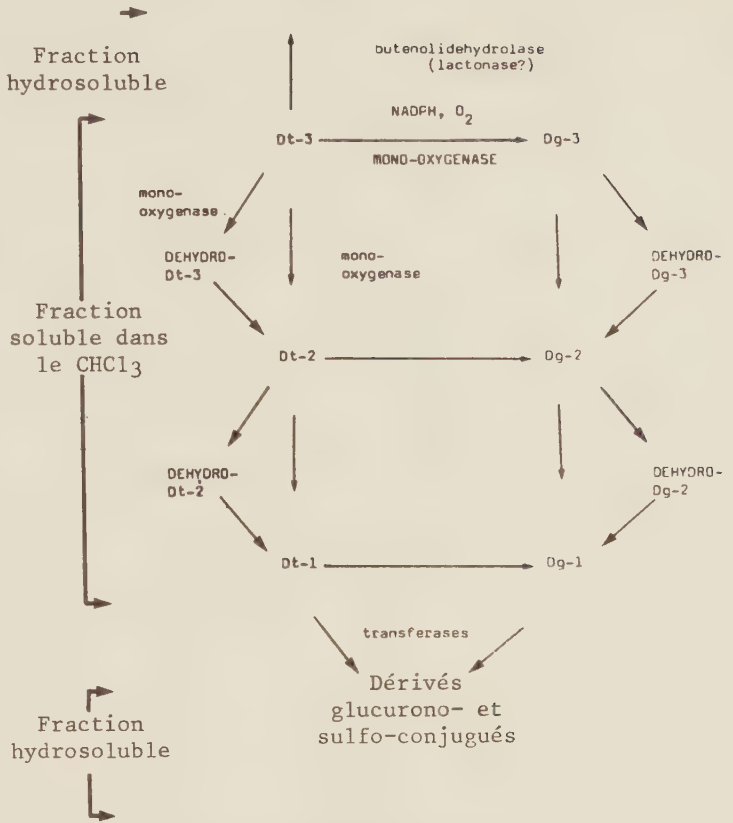
Chromatogramme d'un éluat de 20 % d'éthanol dans du chloroforme à partir de fèces de chien digitalisé (6e jour de la digitalisation)
MONO : digoxigénine monodigitoxoside
BIS : digoxigénine bisdigitoxoside

(d'après MARCUS et coll. - 41)

Fig. 6 : Théories métaboliques concernant la DIGOXINE et la DIGITOXINE.
Détail de la phase de dégradation
(d'après TEMPLE et coll., 66)



a) Théorie classique du métabolisme de la DIGOXINE
et de la DIGITOXINE



b) Métabolisme de la DIGOXINE et de la DIGITOXINE
(d'après SCHMOLDT, 1976)

IV. - ELIMINATION

1. - Elimination de la DIGOXINE

a) Modèle physiologique

HARRISON et coll. (32) ont constitué un modèle physiologique simulant la répartition de la DIGOXINE chez le chien en fonction de :

- l'irrigation sanguine de l'organe considéré,
- la clairance du produit pour cet organe,
- la fixation tissulaire du produit.

Il s'est avéré que les courbes théoriques étaient corrélées aux résultats expérimentaux, en particulier en ce qui concerne :

- l'élimination plasmatique de la DIGOXINE (Fig. 7 a),
- l'excrétion urinaire cumulée (Fig. 7 b),
- l'élimination tissulaire de la DIGOXINE (Fig. 7 c).

Remarque : Ce modèle a été adapté aux chiens insuffisants rénaux.

b) Les produits d'élimination et leurs voies d'élimination

On a mis en évidence un certain nombre de produits d'élimination issus du métabolisme de la DIGOXINE : la DIGOXINE elle-même, BIS et MONO, des dérivés sulfo et glucurono-conjugués et d'autres dérivés non identifiés

• La DIGOXINE

MARCUS et coll. ont montré que l'excrétion quotidienne de DIGOXIN était fonction de la quantité de DIGOXINE présente dans l'organisme (41). La DIGOXINE a été isolée de fèces de chiens digitalisés (41) où elle représente 49,5 % de la radioactivité totale lors de l'administration de DIGOXIN tritiée (Fig. 5). On retrouve de la DIGOXINE en grande quantité dans l'urin de chien digitalisé (69,4 % de la radioactivité totale) (41) (Fig. 8).

• La digoxigénine bisdigitoxoside (BIS)

La BIS est retrouvée dans l'urine en faible quantité (3,5 % de la radioactivité totale) (41) (Fig. 8). Une autre partie, plus importante, est éliminée par la voie fécale (13,6 % de la radioactivité totale) (41). En effet, 15 % seulement d'une dose de la BIS tritiée, administrée à un chien seront retrouvés dans l'urine (23). Le métabolisme hépatique étant beaucoup

plus intense quand le substrat est la BIS, par rapport à la DIGOXINE, le reste est éliminé par des mécanismes extra-rénaux.

Le temps de demi-vie plasmatique de la BIS (18,5 h) (23), beaucoup plus faible que celui de la DIGOXINE (31,6 h) (22), semble donc être une conséquence de cette élimination extra-rénale. Pour la même raison, le temps de demi-vie plasmatique de la BIS n'est pas significativement augmenté chez un chien insuffisant rénal (23).

• La digoxigénine monodigitoxoside (MONO)

Une partie de la MONO est retrouvée dans les fèces (16,6 % de la radioactivité totale des fèces) (41) (Fig. 5).

• Dérivés sulfo et glucurono-conjugués

Une partie de la MONO et de la BIS subit une conjugaison au niveau du foie pour donner des dérivés sulfo et glucurono-conjugués hydrosolubles qui sont éliminés par la voie urinaire (9, 23).

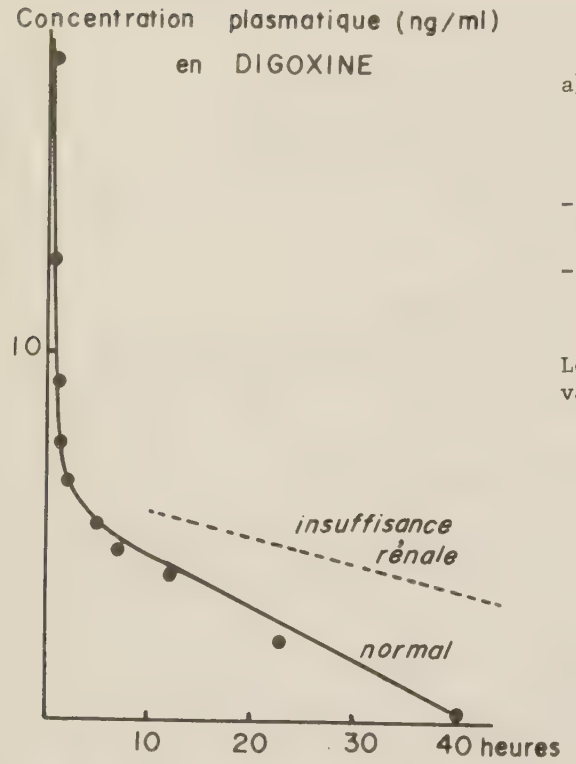
• Autres formes d'élimination

D'autres composés hydrosolubles ont été mis en évidence dans l'urine sans qu'on les ait identifiés (23).

En conclusion, la perte d'un digitoxose (passage de DIGOXINE à BIS) donnant au métabolite un caractère hydrophobe marqué explique l'accroissement des mécanismes d'élimination extra-rénale. La perte d'un second sucre aboutissant à la MONO permet une excrétion hépatique du métabolite. Les métabolites hydrosolubles de ces deux produits permettent à nouveau l'utilisation de la voie urinaire.

Globalement, toutes formes d'élimination confondues, le rapport excrétion urinaire/excrétion fécale est de l'ordre de 0,9 à 1,3 selon le protocole de digitalisation utilisé (41).

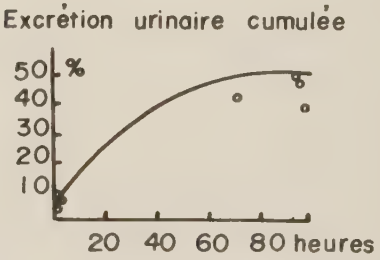
Fig. 7 (d'après HARRISON et GIBALDI - 32)



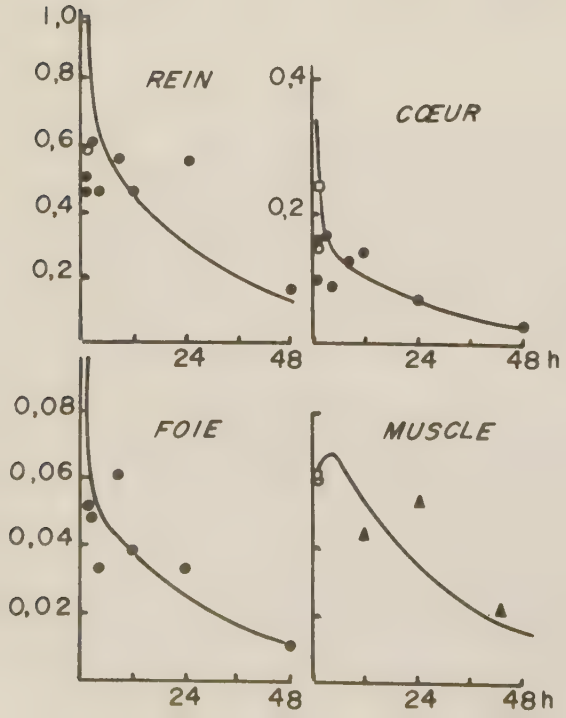
a) Evolution de la concentration plasmatique (ng/ml) en DIGOXINE en fonction du temps (h) donné par par le modèle physiologique

- pour des chiens sains (trait continu)
- pour des chiens à uretères ligaturés (pointillé) ayant reçu 50 µg/kg de DIGOXINE IV.

Les points isolés représentent les valeurs expérimentales



b) Excrétion urinaire cumulée (pourcentage de la dose administrée) en fonction du temps (h) pour la DIGOXINE (50 µg/kg IV)



c,d,e,f) Evolution de la DIGOXINE tissulaire (µg/g) théorique (trait continu) et observée (points isolés) en fonction du temps (h) pour le rein, le coeur, le foie et les muscles squelettiques

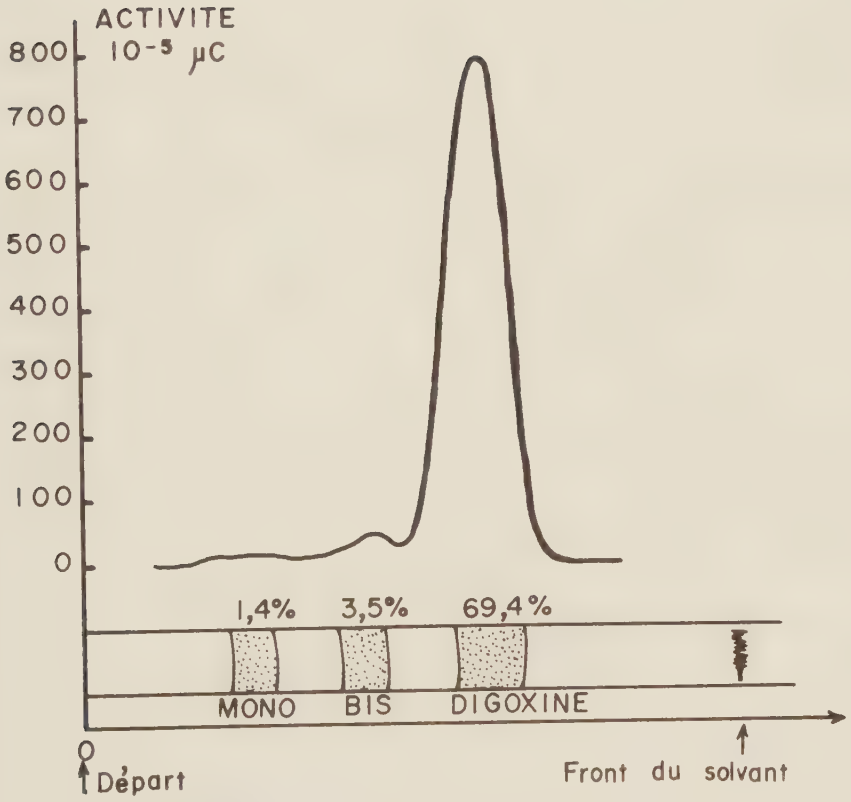


Fig. 8 : DIGOXINE

Chromatogramme d'un éluat de 20 % d'éthanol dans du chloroforme à partir d'urine de chien digitalisé (au 2e jour de digitalisation).
MONO : digoxigénine monodigitoxoside
BIS : digoxigénine bisdigitoxoside

(d'après MARCUS et coll. - 41)

c) Les paramètres de l'élimination

• Les temps de demi-vie

Dans un modèle multicompartimental, on peut calculer un temps de demi-vie caractérisant chacun des compartiments, pour un produit donné. Un compartiment est une fraction de l'organisme dans laquelle serait distribuée de manière uniforme la substance administrée (53). Le temps de demi-vie est donc le temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la quantité initiale de la substance de ce compartiment.

Ainsi, dans le système de distribution bicompartimental de KUHLMANN et coll. (38), on aura :

- le temps de demi-vie pour le cerveau (compartiment périphérique à échanges lents) : 73 h,
- le temps de demi-vie pour les autres tissus (compartiment à échanges rapides avec le sang) : 33 h.

Le temps de demi-vie plasmatique donné par BUTTON et coll. (6) (30,13 h) confirme l'identité de la cinétique d'élimination du compartiment à échanges rapides avec le sang et du compartiment sanguin lui-même. Il est cependant nécessaire de rappeler les grandes variations inter-individuelles et selon les auteurs :

- de 21 à 59,5 h selon BUTTON et coll. (6),
- de 14 à 46,5 h selon DE RICK et coll. (13),
- 39,8 h selon BREZNOCK (4).

• Les clairances

La clairance d'une substance pour un organe donné est la quantité de plasma entièrement épuré de cette substance par unité de temps, par l'organe considéré. On la rapporte à l'unité de poids. Le modèle physiologique de HARRISON et GIBALDI (32) permet d'estimer la clairance urinaire de la DIGOXINE à 4 ml/mn/kg, la clairance hépatique à 1,33 ml/mn/kg et celle du tube digestif à 0,06 ml/mn/kg.

Pour GIERKE et coll. (22), l'élimination rénale de la DIGOXINE ne représente que 45 % de la dose administrée, et la clairance urinaire est de 1,76 $\pm$ 0,57 ml/mn/kg ; l'élimination extra-rénale correspond donc à 55 % de la dose et n'est pas modifiée lors d'insuffisance rénale expérimentale (alors que l'élimination rénale décroît pour atteindre 26 % de la dose administrée) (Tableau 6).

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de la DIGOXINE avant et pendant une urémie expérimentale (7 chiens, 20,6 kg ; 0,05 mg/kg pendant 6 jours) (d'après GIERKE et coll. - 22)

CHIENS	Clairance* urinaire créatinine	Clairance* totale digoxine	Clairance* urinaire digoxine	Temps de demi-vie plasmatique (h)
Normal	2,15 ± 0,52	3,94 ± 0,67	1,76 ± 0,57	28,0 ± 4,0
Urémique	0,78 ± 0,25	2,69 ± 0,67	0,69 ± 0,31	36,2 ± 11,5
Signification	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	NS

* Valeurs en ml/mn/kg

On comprend alors que chez le chien, à la différence de l'homme, la clairance de la créatinine ne puisse être le reflet de l'élimination de la DIGOXINE (22).

2. - Elimination de la DIGITOXINE

Les valeurs du temps de demi-vie plasmatique avancées par différents auteurs sont extrêmement variables :

- MEYER-JONES et coll. (42) : 21,3 h
- DE RICK et coll. (13) : 13,1 h
- BREZNOCK (4) : 48,6 h

On ne dispose pas de valeurs concernant les clairances et l'importance respective des éliminations rénale ou extra-rénale pour la DIGITOXINE dans l'espèce canine.

3. - Elimination de l'OUABAINE

SELDEN et coll. (58) ont évalué l'excrétion gastro-intestinale et rénale de l'OUABAINE chez le chien ; leurs résultats sont les suivants :

- l'excrétion urinaire d'OUABAINE tritiée représente 54 ± 2,3 % de la dose administrée en I.V. ;
- l'excrétion biliaire, après déviation biliaire complète, est de 5,2 ± 0,4 % de la dose ;

- l'excrétion fécale, après déviation biliaire complète, constitue 35 % de l'élimination.

L'excrétion rénale de l'OUABAINE est donc prépondérante, sans biotransformation hépatique préalable (54), mais l'excrétion gastro-intestinale est néanmoins substantielle chez le chien.

V. - DONNEES NUMERIQUES ET FACTEURS DE VARIATION

1. - Données numériques

	DIGOXINE	DIGITALINE	OUABAINE
Biodisponibilité			
I.V.	100 %	100 %	100 %
per os sol.	71,40 ± 8,20 %	-	10 %
per os comp.	58,00 ± 11,60 %	-	-
Fixation protéines plasmatiques	30,60 ± 1,28 %	91,5 ± 0,45 %	très faible 5 %
Vd (l/kg)	9,46 ± 1,60 12,43	-	-
Temps de demi-vie plasmatique (h)	30,13	21,3 48,6	-
Clairance totale (ml/mn/kg)	3,94 ± 0,67	-	-
Elimination rénale (% dose)	45 %	-	54 %
Elimination extra-rénale (% dose)	55 %		5,2 % bile 35 % gastro-intest.

2. - Facteurs de variation

On distingue les variations inter-individuelles imprévisibles ainsi que les variations dues au sexe et à l'âge.

• Pour des raisons encore discutées, on a observé que s'il n'existe pas de différences entre les sexes pour les taux plasmatiques maximum de DIGOXINE (20), ni de différence significative dans la biodisponibilité de différentes formes galéniques, on a par contre une rapidité d'élimination plasmatique beaucoup plus marquée chez la femelle Beagle.

• L'âge : SINGH et coll. (60) ont montré que sur cinq classes d'âge de chiens (de la naissance à l'âge adulte),

— la distribution est plus lente chez le jeune : le temps de demi-distribution est plus élevé chez le jeune que chez l'adulte (Tableau 7) ;

— l'élimination est quatre fois plus lente chez le jeune et le temps de demi-vie plasmatique diminue avec l'âge, de même que la clairance plasmatique devient plus élevée (Tableau 8) ;

Ces modifications pharmacocinétiques sont attribuées à l'immaturité rénale du nouveau-né.

— Volume de distribution : SINGH et coll. (60) s'accordent avec BUTTON et coll. (8) pour conclure à une absence de différence significative avec l'âge pour le volume de distribution de la DIGOXINE.

Tableau 7 : Variation du temps de demi-distribution (mn) avec l'âge (classes d'âge en jours) pour la DIGOXINE

(d'après SINGH et coll. - 60)

	1	2	3	5
Age (jours)	0,5-2	3-10	11-30	Adultes
Temps de demi-distribution (mn)	8,92 ± 2,61	11,18 ± 1,99	10,32 ± 1,89	5,36 ± 0,91

Tableau 8 : Variation du temps de demi-vie plasmatique (mn) et de la clairance corporelle de la DIGOXINE (ml/mn/kg) chez le jeune et l'adulte

(d'après SINGH et coll. - 60)

	3-10 jours	Adultes
Temps de demi-vie plasmatique (mn)	1.342,05	327,0
Clairance (ml/mn/kg)	2,05	7,41

VI. - POSOLOGIE ET DIGITALISATION

Le terme de digitalisation désigne le protocole d'administration d'un digitalique ; deux facteurs sont à prendre en compte :

- la dose,
- la fréquence d'administration.

Des études thérapeutiques sur des chiens insuffisants cardiaques (13, 46) ont montré que la concentration de DIGOXINE plasmatique requise est de l'ordre de 1 à 2 ng/ml pour obtenir une amélioration clinique.

On cherche donc à obtenir cette concentration plasmatique

- le plus précocement possible,
- le plus régulièrement possible,
- sans la dépasser pour aboutir alors à une concentration toxique.

Deux protocoles d'administration sont définis :

- le protocole "DIGITALISATION RAPIDE" qui associe une dose initiale massive à des doses d'entretien,
- le protocole "DIGITALISATION LENTE", utilisant directement et uniquement les doses d'entretien.

1. - La digitalisation rapide

Elle consiste en l'administration d'une dose initiale (= dose d'attaque = "loading dose") plus importante pour obtenir plus rapidement la concentration requise. La dose initiale préconisée est de 0,04 mg/kg/24 h pour la DIGOXINE. Puis, lorsque la concentration plasmatique est stabilisée, on administre une dose d'entretien équilibrant les pertes journalières. Différents auteurs (13, 41, 46) préconisent la dose de 0,02 mg/kg/24 h.

2. - La digitalisation lente

On administre d'emblée la dose d'entretien de 0,02 mg/kg/24 h, car la dose initiale n'est pas indispensable pour mener à bien la digitalisation (41).

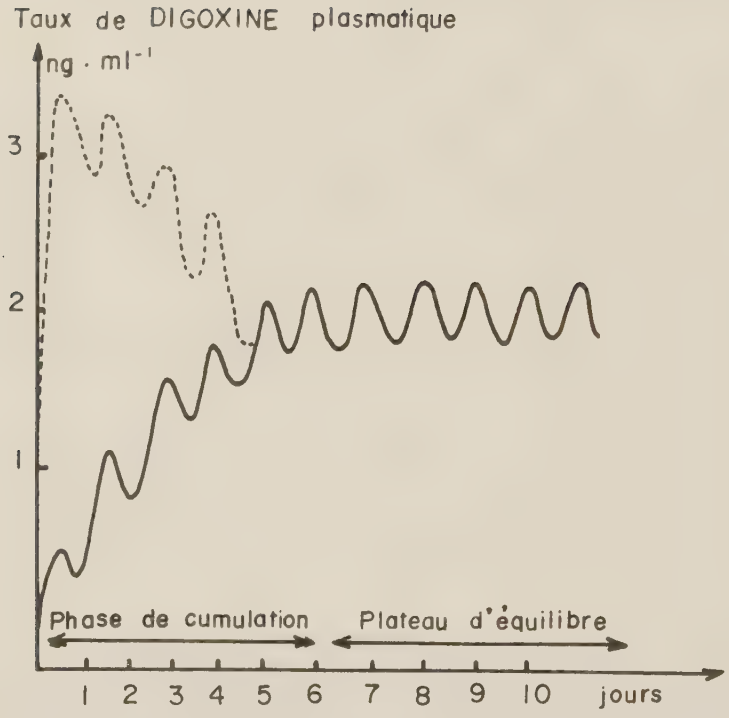


Fig. 9 : Schématisation de l'évolution de la DIGOXINE plasmatique selon le protocole de digitalisation, à la suite d'une administration quotidienne

- Digitalisation rapide avec dose initiale : traits pointillés
- Digitalisation lente avec dose d'entretien uniquement : trait continu

Quel protocole choisir ?

Le principal inconvénient de la digitalisation rapide est le risque d'obtenir, pour certains chiens du moins, des concentrations plasmatiques toxiques (2,5 à 3 ng/ml), avec apparition de signes cliniques ou électrocardiographiques. Ce risque est bien sûr aggravé par les variations individuelles de la sensibilité.

MARCUS et coll. (61) ont montré qu'au sixième jour de la digitalisation, les concentrations myocardiques n'étaient pas significativement différentes selon le protocole utilisé.

De plus, sur des chiens sains traités avec de la DIGOXINE en solution alcoolique *per os* à la dose de 0,022 mg/kg, PEDERSOLI et coll. ont obtenu des concentrations thérapeutiques 8 heures après la deuxième prise quotidienne (47).

On peut donc, avec un maximum de sécurité, opérer la digitalisation d'un chien sans avoir recours au protocole "digitalisation rapide" ; le laps de temps nécessaire à l'obtention de concentrations thérapeutiques est beaucoup plus court que les cinq fois le temps de demi-vie plasmatique qui aboutissent à l'équilibre entre les pertes et l'apport de DIGOXINE (Fig. 9).

Ces considérations peuvent être appliquées à la DIGITOXINE et à l'OUABAINE.

TROISIEME PARTIE

- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES -

Les propriétés pharmacologiques des digitaliques s'exercent au niveau cardiaque par un certain nombre de mécanismes directs et indirects, mais aussi sur d'autres organes influant sur la circulation sanguine. Une majorité de ces propriétés concourent à améliorer l'hémodynamique chez le chien insuffisant cardiaque, mais toutes ces actions ne sont pas favorables.

I. - ACTIONS DES DIGITALIQUES SUR LA FONCTION CARDIAQUE

1. - Les actions et leurs résultats

- Les digitaliques agissent sur le coeur selon trois modalités :
  - l'augmentation du tonus vagal,
  - l'action sympathique sur le noeud sinusal et le noeud auriculo-ventriculaire,
  - un effet inotrope positif direct sur les cellules myocardiques.

- Les résultats observés sont les suivants :
  - un ralentissement de la fréquence cardiaque,
  - un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire,
  - une augmentation de la force de contraction ventriculaire avec pour corollaire :
    - une amélioration de la vidange systolique des ventricules,
    - une décroissance marquée de la fréquence ventriculaire lors de fibrillation auriculaire,
    - une réduction de la taille du coeur, en diminuant l'hypertrophie compensatrice.

- Cette action peut s'exercer directement sur le tissu nodal ou myocardique, ou agir indirectement par le biais de l'innervation extrinsèque du coeur (nerf vague ou pneumogastrique) (Fig. 10, Tableau 9).

Tableau 9 : Modifications des propriétés cardiaques dues à l'insuffisance cardiaque et réponse aux digitaliques

	Insuffisance cardiaque	Action des digitaliques
Propriétés nodales (Influences sympathiques et parasympathiques)		
- Fréquence	+ Tachycardie	- Chronotropie négative
- Excitabilité	+ } Arythmies	- Bathmotropie négative
- Vitesse de conduction	+ }	- Dromotropie négative
Propriétés myocardiques (Influences sympathiques)		
- Contractibilité	-	+ Inotropie positive
- Tonus	-	

+ Exacerbation
- Dépression

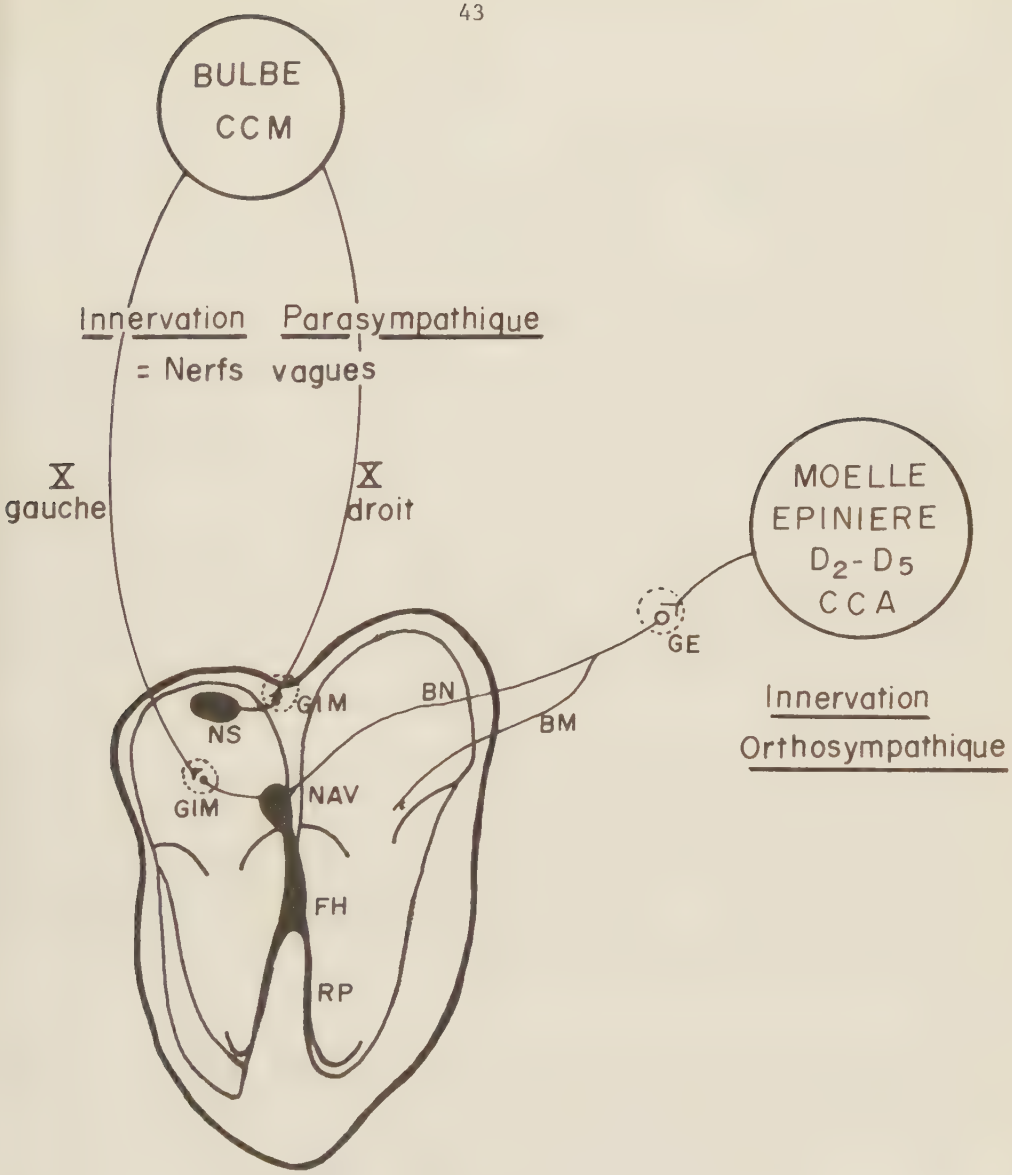


Fig. 10 : Innervation cardiaque

Contrôle du tissu nodal par S et PS → fréquence (chronotropie)
→ excitabilité (bathmotropie)
→ vitesse de conduction (dromotropie)

Contrôle myocardique par S → contractilité (inotropie)
→ tonus (tonotropie)

NS : noeud sinusal
NAV : noeud auriculo-ventriculaire
FH : faisceau de His
RP : réseau de Purkinje
GIM : ganglion intramyocardique
CCM : centre cardio-modérateur
S : innervation orthosympathique

BN : branche nodale de la fibre post-ganglionnaire du système S
BM : branche myocardique
GE : ganglion étoilé paravertébral
CCA : centre cardio-accélérateur
PS : innervation parasympathique

2. - Les mécanismes

2.1. - Action indirecte

a) Action vagale (42)

La stimulation vagale intervient :

• Sur les cellules du pacemaker atrial. Ces cellules ont un potentiel de repos instable, le potentiel de pacemaker, et se dépolarisent spontanément durant la diastole, jusqu'à ce que le potentiel de membrane atteigne le seuil : alors, un potentiel d'action déclenchant survient (Fig. 11).

La stimulation vagale diminue la pente du potentiel de pacemaker, réduisant ainsi la fréquence de décharge des cellules de ce pacemaker ; si elle est assez puissante, la stimulation vagale peut hyperpolariser les cellules et stopper l'activité du pacemaker : il s'ensuivra un phénomène d'échappement.

• Sur les cellules atriales. L'effet d'une stimulation vagale sur les cellules atriales est d'accélérer la repolarisation et ainsi de diminuer la durée du potentiel d'action, d'accroître légèrement la vitesse de conduction, de produire une légère augmentation du potentiel de repos, et de raccourcir la période réfractaire. Les cellules sont alors synchronisées, prêtes à répondre à une sollicitation du tissu nodal.

Or, les glucosides cardiotoniques exacerbent tous ces phénomènes puisqu'ils accroissent le tonus vagal. Par quels mécanismes ?

- une sensibilisation du coeur à la stimulation vagale, par un effet anticholinestérasique (29),
- une stimulation directe du centre vagal dans le système nerveux central (29),
- une augmentation de l'excitabilité du nerf vague (67),
- une sensibilisation des sinus carotidiens aux effets de la pression (29).

Tous ces mécanismes ont été démontrés sans qu'aucune étude ne fasse état de leur importance respective.

On note que le chien possède un tonus vagal important.

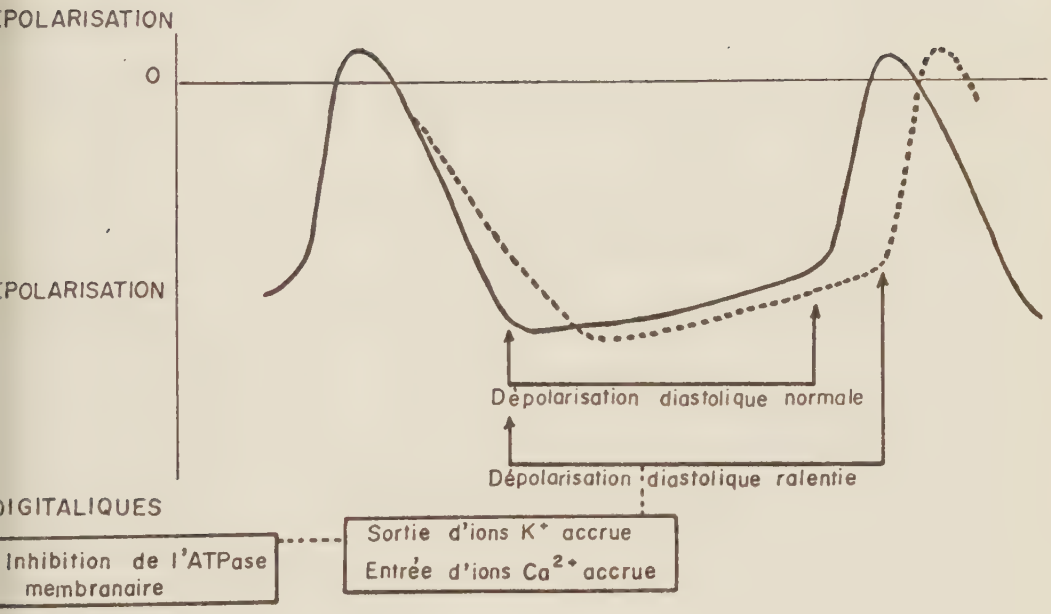


Fig. 11 : Schématisation des courbes de potentiels de pacemaker des cellules du tissu nodal en l'absence (trait continu) ou sous l'action de digitaliques (trait pointillé)

On a précisé l'existence d'un afflux d'ions K^+ sortant de la cellule lors de la repolarisation diastolique en présence de digitaliques qui inhibent l'ATPase membranaire.

b) Action sympatholytique (42)

La DIGITOXINE diminue la réactivité du noeud sino-auriculaire et du noeud auriculo-ventriculaire à l'action chronotrope de l'adrénaline et d'une action sympathique. Ainsi, l'action sympatholytique des digitaliques intervient dans le ralentissement cardiaque par son influence sur le noeud sino-auriculaire et en accroissant la période réfractaire du noeud auriculo-ventriculaire.

2.2. - Action directe

a) Sur le tissu nodal (42)

• Diminution de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire ou pouvoir dromotrope négatif

D'après FAUCON (19), l'augmentation de l'intervalle PR observée sur l'électrocardiogramme provient exclusivement du ralentissement de la conduction dans le noeud auriculo-ventriculaire et de l'allongement de la période réfractaire du système de conduction au niveau de ce même noeud.

Le mécanisme est le suivant. Il s'agit d'une diminution de la repolarisation diastolique qui entraîne une moindre vitesse de la dépolarisation suivante (théorie des courbes de réactivité membranaire ; WEIDMANN, 1955, cité par FAUCON), conditionnant elle-même celle de la conduction. Les digitaliques induisent une repolarisation diastolique particulièrement lente, par l'intermédiaire d'un accroissement de la perméabilité aux ions Ca^{++} (entrants) et K^{+} (sortant de la cellule) défavorable aux processus électriques à l'origine de la dépolarisation (Fig. 11).

• Inhibition de l'ATPase membranaire

Si les auteurs n'ont pas réussi à démontrer l'unicité des récepteurs cardiaques aux digitaliques, ils s'accordent pour reconnaître le système enzymatique membranaire Na^{+}-K^{+}-ATPase comme étant un site d'action (25). Ce système enzymatique est responsable du transport actif du K^{+} et du Na^{+} à travers la membrane cellulaire.

L'interaction digitaliques/système enzymatique est de type sérique, faisant intervenir des liaisons hydrophobes. Un certain nombre de ligands viennent physiologiquement agir dans cette interaction , tels que K^{+}, Na^{+}, ATP, mais aussi Mg^{++} et Pi.

Les glucosides cardiotoniques inhibent donc ce transport (71) sur des systèmes cellulaires intacts d'une part et se fixent sur la Na^+ K^+ ATPase isolée de différents tissus (dont le coeur) en inhibant son action.

HOUGEN et coll. (35) ont quantifié l'intensité de l'inhibition du transport de Rb^+ (de même structure électronique que K^+) en fonction de la dose de DIGOXINE, sur le coeur de chien. Les résultats sont les suivants :

- dose non toxique (0,05 mg/kg) avec effet inotrope : le transport actif de Rb^+ est diminué de 20 % par rapport aux valeurs de référence (obtenues par biopsie) ;
- dose induisant des arythmies (0,3 mg/kg) : le transport est réduit de 60 % ;
- dose induisant des modifications létales du rythme : transport réduit de 80 %.

Mécanisme :

La Na^+ K^+ ATPase membranaire intervenant dans les échanges de Na^+ et K^+ au moment de la repolarisation, celle-ci est ralentie par les digitaliques et la repolarisation suivante est retardée. Ce mécanisme est sans doute lié, sinon à l'origine de la diminution de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire.

• Automatisme (19)

— L'automatisme sinusal est déprimé à dose thérapeutique (le pouvoir chronotrope négatif conduisant à une bradycardie). On invoque une diminution de la pente de la dépolarisation diastolique lente (pente du potentiel de pacemaker).

— L'automatisme ectopique est exalté par les digitaliques, mais à doses supérieure, il apparaît alors des signes de gravité croissante :

- extrasystoles ventriculaires isolées,
- bigéminisme : alternance régulière de contractions à point de départ physiologique et de contractions à point de départ ectopique ;
- salves d'extrasystoles, car l'activité automatique ectopique ne présente pas la régularité marquée de l'activité sinusale.

- L'automatisme auriculo-ventriculaire. Le noeud auriculo-ventriculaire se montre encore plus sensible que la région sinusale à la DIGITOXINE : on observe une fréquence diminuée dans des proportions supérieures pour une même dose ou dans de mêmes proportions pour une dose inférieure, sans doute par une facilitation exagérée des mouvements ioniques, le K^+ en particulier engendrant une hyperpolarisation.

- L'automatisme Hisien. La DIGITOXINE est capable de freiner les impulsions issues du faisceau de His à d'assez fortes doses, car son influence inhibitrice demeure légèrement moindre qu'au niveau sinusal et nodal.

On remarque que la DIGOXINE et l'OUABAINE présentent des propriétés freinatrices de l'automatisme moins marquées (55).

b) Sur le tissu myocardique

Tous les phénomènes ioniques, électriques ou mécaniques observés au niveau de la cellule myocardique sont les conséquences d'un mécanisme unique ; ce mécanisme a pour base la K^+ Na^+ ATPase membranaire dont l'inhibition modifie les courants ioniques de part et d'autre de la membrane cellulaire.

Les conséquences sont les suivantes : (Fig. 12)

- une diminution de l'excitabilité auriculo-ventriculaire,
- un prolongement de la période réfractaire du myocarde auriculaire et ventriculaire,
- une mobilisation du calcium intracytoplasmique et extracellulaire,
- une augmentation de la force de contraction auriculaire et ventriculaire.

Il convient toutefois de s'attarder sur la propriété pharmacologique principale des digitaliques : l'INOTROPIE POSITIVE.

La force de contraction du coeur normal subit une influence adrénergique d'origine nerveuse, mais le coeur possède un mécanisme intrinsèque pour augmenter son travail en réponse à l'action des digitaliques. Ce phénomène est indépendant de facteurs extracardiaques comme l'atteste une expérience *in vitro* sur le muscle papillaire isolé du chat (26) : cet élément musculaire se contracte plus intensément sous l'action de l'OUABAINE. Il est indépendant des catécholamines libérées : des expériences sur des chiens chroniquement réserpinés le montrent (26).

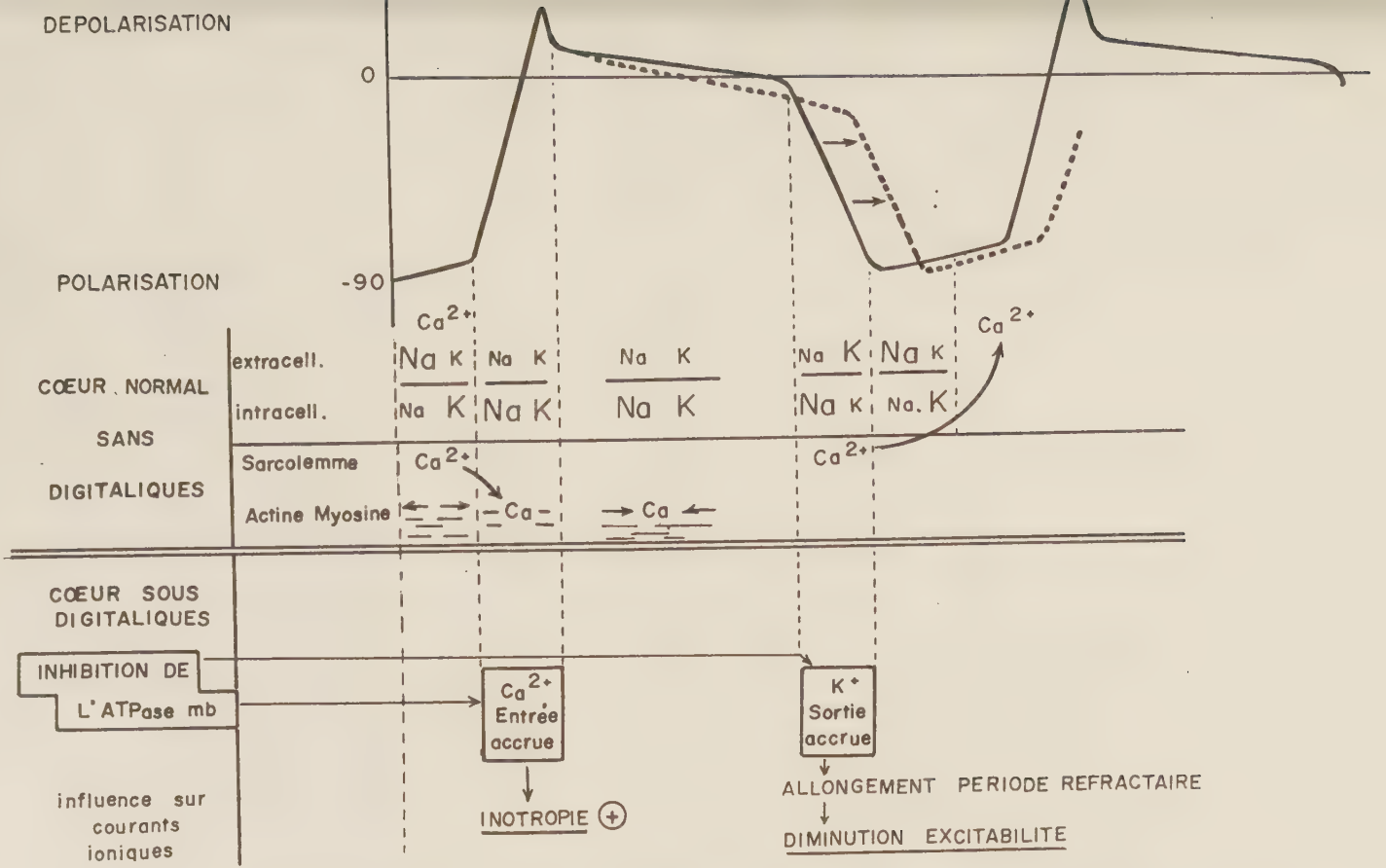


Fig. 12 : Schématisation des courbes de dépolarisation des cellules du tissu myocardique en l'absence (trait continu) ou sous l'action des digitaliques (trait pointillé). Les courants ioniques de la cellule myocardique normale, les modifications ioniques entraînées par les digitaliques et leur conséquences sont précisés.

Les travaux de HORWITZ et coll. (34) permettent d'évaluer l'importance respective de la stimulation adrénergique sympathique et de l'action directe des digitaliques sur l'inotropie du myocarde : l'effet inotropique de l'OUABAINE est négligeable lors d'une forte activité physique, la stimulation sympathique étant alors prépondérante ; on observe par contre dans les mêmes conditions, mais en présence d'un produit bêtabloquant, une contractilité accrue en réponse à l'OUABAINE.

HAMLIN et coll. (30) ont comparé les effets de la DIGITOXINE et de la DIGOXINE sur la contractilité du ventricule chez des chiens sains (24 sujets) et des chiens atteints d'insuffisance cardiaque droite provoquée par une dirofilariose. La contractilité a été appréciée et est dans les deux cas augmentée de manière plus importante par la DIGITOXINE (Tableau 10). Cette inotropie positive doit être considérée comme une amélioration du rendement (43), ce qui signifie un travail accru sans élévation de la consommation d'oxygène par le coeur insuffisant.

Si cette action inotrope positive sur le coeur insuffisant en période de décompensation est favorable à un accroissement du débit par une augmentation du volume d'éjection systolique et du retour veineux (56), il n'en est pas de même chez un chien sain et chez un chien à insuffisance cardiaque compensée chez qui le volume d'éjection systolique diminue et le retour veineux est amoindri sous traitement aux digitaliques (Fig. 13).

Tableau 10 : Accroissement de la contractilité cardiaque (pourcentage) chez des chiens sains ou insuffisants cardiaques (dirofilariose) sous l'action de la DIGITOXINE et de la DIGOXINE (d'après HAMLIN et coll. - 30)

Contractilité	Chien sain	Chien insuffisant
DIGITOXINE	+ 75 %	+ 54 %
DIGOXINE	+ 53 %	+ 27 %

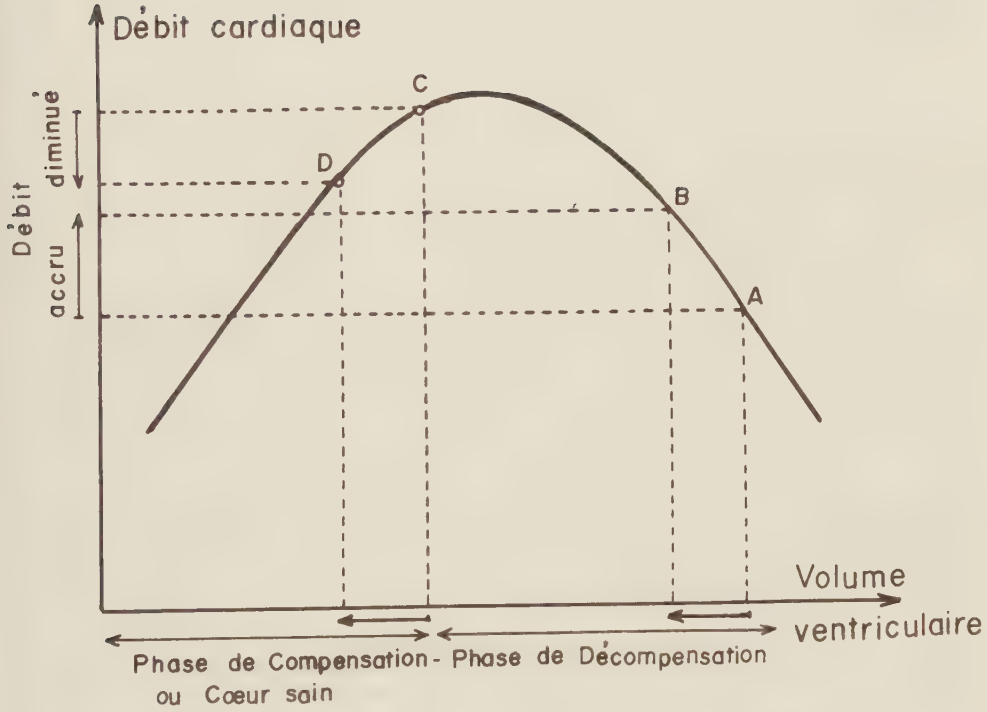


Fig. 13 : Représentation schématique de l'influence du volume ventriculaire sur le débit cardiaque en présence de digitaliques

- de A à B : la diminution du volume ventriculaire accroît le débit d'un coeur insuffisant cardiaque en phase de décompensation
- de C à D : la diminution du volume ventriculaire diminue le débit d'un coeur sain

3. - Conclusion

MEYER-JONES (42) a regroupé en un tableau l'action des digitaliques sur le coeur d'un animal sain à dose thérapeutique et toxique, en précisant le lieu de l'action et les conséquences sur les propriétés cardiaques (Tableau 11).

II. - EFFETS LATERAUX

1. - Action sur les vaisseaux

On a décrit une action vasoconstrictrice importante au niveau intestinal et splanchnique, très faible au niveau cutané et cérébral, intermédiaire au niveau rénal (3). Cette action aurait pour conséquence d'accroître la pression artérielle (3), chez le chien anesthésié seulement (42).

La résistance des vaisseaux pulmonaires serait accrue (42). Pour GOODMANN, la circulation coronaire ne serait pas affectée alors que STEINESS préconise l'existence d'une meilleure irrigation myocardique chez le chien digitalisé (26, 63).

En conclusion, ce mode d'action, encore incomplètement élucidé, semble secondaire par rapport à l'influence cardiaque et aux modifications de l'hémodynamique qui en résultent.

2. - Effets sur la diurèse (42)

Les modifications de la diurèse entraînées par les digitaliques se situent à deux niveaux :

— Au niveau de l'hémodynamique, dont l'amélioration par le truchement du renforcement de la fonction cardiaque permet une meilleure perfusion du rein ; la diurèse en est accrue. Sur des chiens subissant une insuffisance cardiaque congestive, l'amélioration de l'hémodynamique s'accompagne d'une réduction de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien dans les 90 minutes qui suivent l'injection intraveineuse de digitaliques. Les digitaliques permettent donc de réduire un hyperaldostéronisme secondaire à une insuffisance cardiaque.

Tableau 11 : Action des digitaliques sur le coeur d'un animal sain à dose thérapeutique (Th) ou toxique (Tx) - Composantes vagale (V), sympatholytique (S), directe (D) de l'action des digitaliques (d'après MEYER-JONES et coll. - 42)

Structure	Dose	Automaticité	Excitabilité	Conductivité	Période réfractaire	Contractibilité	Composantes	Résultats
Noeud sino-atrial	Th Tx	- --					V,S	Pas d'effet direct (D) Bradycardie
Jonction sino-atriale	Th Tx			- --			V,S, (D?)	Bloc sino-atrial
Noeud auriculo-ventriculaire Jonction auriculo-ventriculaire	Th Tx	± ++		- --	 ++		V,S, (D?)	Bloc auriculo-ventriculaire (↑ PR) ralentissement de la fréquence ventriculaire lors de fibrillation atriale
Fibres de Purkinje	Th Tx	± +++	± ++	- --	± ++		S,D	Contractions ventriculaires ectopiques
Oreillette	Th Tx	- ++	- +	- +	+ -	+ -	D V	Favorise la fibrillation atriale
Ventricule	Th Tx	- ++	+ → - +	 --		++	D D	Contractions ventriculaires ectopiques

— Au niveau rénal, une action directe des digitaliques a été décrite. Une perfusion d'un rein de chien (normal ou expérimentalement insuffisant rénal) avec de la DIGITOXINE dans l'artère rénale provoque une natriurie et une diurèse aqueuse nettement accrues pour ce rein seulement. On retrouve à la base de ce mécanisme l'inhibition de la K^+ Na^+ ATPase membranaire qui constitue le récepteur tubulaire rénal dont la stimulation par les digitaliques provoque une diminution de la réabsorption du sodium et de l'eau. La disparition de l'ischémie rénale comme élément déclenchant de l'hyperaldostéronisme intervient dans le même sens.

La théorie faisant intervenir une parenté dans la stéréochimie de l'aldostérone et des digitaliques n'est plus retenue.

3. - Effets sur le système nerveux central (42)

L'effet émétique des digitaliques, administrés par la voie parentérale (intraveineuse) sur des animaux éviscérés atteste de l'action centrale de ces produits.

On a mis en évidence le rôle de la zone CTZ ("Chemoreceptor Trigger Zone" = zone de chémorécepteurs déclenchants) située dans l'area postrema et celui de la zone émétogène, la première influant sur la seconde pour provoquer le vomissement 30 minutes après administration intraveineuse de digitaliques. Toutefois, une destruction de la zone CTZ retarde seulement l'effort de vomissement qui survient alors 90 minutes après l'administration ; le digitalique agit alors directement sur la zone émétogène médullaire. On a vu que certains auteurs (38, 63) attribuent l'apparition tardive des troubles nerveux à la distribution très lente des digitaliques dans le tissu nerveux.

4. - Effets sur les muscles lisses et striés

a) Les muscles lisses

Les phénomènes diarrhéiques et émétiques observés parfois peuvent être la conséquence d'une irritation gastro-intestinale. Des expériences sur des fragments d'intestin grêle de diverses espèces, *in vitro*, ont montré que l'OUABAINE (59), à une concentration élevée (3.10^{-6} M), induisait des contractions soutenues suivies d'un relâchement 20 minutes après application.

On a remarqué que la réponse à l'OUABAINE était fonction de la dose d'une part, et que le chien était hautement sensible à son action.

Les résultats de ces auteurs semblent confirmer que l'OUABAINE peut induire des contractions par un mécanisme qui fait encore intervenir l'inhibition de la K^+ Na^+ ATPase membranaire dans la cellule lisse intestinale, induisant une dépolarisation.

b) Les muscles striés

D'autres auteurs (62) ont montré que les muscles squelettiques de différents animaux répondent, *in vitro*, à l'influence d'un digitalique par une inotropie positive. Cette inotropie est nettement moins accusée qu'au niveau cardiaque : on explique cette particularité par le rôle mineur de l'apport en calcium extracellulaire dans la cellule musculaire squelettique par rapport à la cellule cardiaque ; dans le premier cas, le calcium indispensable à une contraction plus intense provient presque exclusivement du réticulum sarcoplasmique.

Il est donc peu probable que les digitaliques puissent améliorer les performances sportives d'individus sains ; toutefois, comme au niveau cardiaque, il semble que ces médicaments soient aptes à améliorer le rendement du muscle squelettique pendant un effort, chez un individu insuffisant cardiaque (42).

QUATRIEME PARTIE

- TOXICITE -

Les digitaliques sont des médicaments possédant un faible index thérapeutique ; il est donc fréquent d'obtenir des signes d'intoxication lors du traitement d'un chien insuffisant cardiaque. Il importera alors de savoir diagnostiquer les signes de cette intoxication pour pouvoir suspendre le traitement et éventuellement mettre en oeuvre une thérapeutique anti-toxique.

I. - TOXICITE AIGUE CHEZ LE CHIEN (2)

Elle est définie par la DL_{50} (Tableau 12). Une telle toxicité est rarement rencontrée, sauf en cas de surdosage accidentel particulièrement important : elle représente 15 fois la dose d'entretien pour la DIGOXINE. On ne dispose pas de valeur de la DL_{50} pour la DIGITOXINE.

Tableau 12 : Toxicité aiguë des digitaliques : Doses létales 50 (mg/kg)

Principe actif \ Voie d'administration	*per os*	I.V.
DIGITOXINE	-	-
DIGOXINE	0,3	0,3
OUABAINE	1,5	0,12

II. - TOXICITE CHRONIQUE

1. - Les signes de l'intoxication

TESKE et coll. (68) ont envisagé l'étude de la toxicité chronique de la DIGOXINE d'une manière approfondie sur 24 chiens Beagle de 9 à 36 mois. Les doses de DIGOXINE administrées par la voie intraveineuse ont été calculées de manière à induire une intoxication qui persistera plus de deux semaines. Après une posologie initiale de 50 µg/kg (au temps t_0) répétée à t_0 + 1 heure, chaque chien reçoit 25 µg/kg de DIGOXINE en I.V. à t_0 + 4 h. La dose d'entretien quotidienne de 15 à 35 µg/kg (déterminée selon l'état clinique et électrocardiographique de chaque sujet) est administrée selon deux protocoles :

- 5 jours par semaine,
- 7 jours par semaine.

Certaines doses ont été supprimées dans la mesure où l'on a estimé qu'elles auraient risqué d'entraîner la mort de l'animal.

On obtient les résultats suivants :

a) La concentration plasmatique en DIGOXINE

• Pour une posologie identique, les concentrations plasmatiques en DIGOXINE varient d'un sujet à l'autre ; ainsi, les quatre premiers jours, elles varient de 1,5 à 5 ng/ml.

• On note toutefois une bonne corrélation entre les signes cliniques et les concentrations plasmatiques en DIGOXINE ; ainsi, pour des concentrations plasmatiques

- inférieures à 2,5 ng/ml : on n'observe aucun signe clinique ; on note cependant un allongement de l'intervalle PR sur l'ECG ;
- entre 2,5 et 6 ng/ml : quelques signes modérés d'intoxication apparaissent ; l'intervalle QT est réduit de 50 % ;
- supérieures à 6 ng/ml, de sévères signes cliniques sont constatés : salivation, anorexie, vomissements...

b) Les signes cliniques de l'intoxication

On peut observer :

• une dépression du système nerveux central avec diminution de l'activité,

- une inappétence (diminution de l'ingesta alimentaire et hydrique),
- une légère chute pondérale,
- des vomissements pendant les deux jours suivant la dose initiale, mais ne persistant pas,
- une bradycardie importante dans les six heures suivant l'administration initiale (fréquence diminuée de 60 % mais avec un retour à la normale en 24 à 48 h),
- les périodes de toxicité les plus sévères montrent une fréquence cardiaque allant jusqu'à 130-190 battements par minute,
- les auteurs n'ont jamais signalé de diarrhée,
- une très légère déshydratation a été observée, à l'exception de quelques chiens dont la concentration plasmatique en DIGOXINE excède 6ng/ml ; chez ces animaux, se développe une forte déshydratation qui régresse avec la diminution de la DIGOXINE plasmatique,
- un paramètre intéressant et qui est corrélé à l'intensité de la toxicité est la chute de la température : plus l'intoxication est grave, plus la température décroît (de 1°C dans les cas graves).

c) Les signes électrocardiographiques

L'enregistrement électrocardiographique accuse des modifications précoces et fiables dont les plus fréquentes sont des blocs auriculo-ventriculaires du premier et du deuxième degrés, des extrasystoles ventriculaires, des déviations de l'axe ST et des modifications du complexe ventriculaire.

TESKE et coll. (68), utilisant la technique ECG de McFEE et PARUNGO (1961), ont classé les modifications du tracé observées en deux groupes :

- Les signes équivoques de l'intoxication
  - aplatissement de l'onde T ou inversion en dérivation X et Z,
  - déviation du segment ST inférieure à 0,15 mV (cupule digitalique),
  - "wandering pace-maker",
  - intervalle PR irrégulier,
  - intervalle PR augmenté de 20 % par rapport aux valeurs de contrôle, sans excéder 150 ms.

• Les signes univoques de l'intoxication

- tachycardie sinusale supérieure à 200 battements par mn,
- bradycardie sinusale inférieure à 50 battements par mn,
- bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (segment PR supérieur à 150 ms),
- bloc auriculo-ventriculaire du second degré,
- dissociation atrio-ventriculaire,
- extrasystoles atriales ou ventriculaires ectopiques,
- bloc interventriculaire,
- déviation du segment ST supérieure à 0,15 mV.

d) Les paramètres sanguins

• L'hématologie reste sans changement notable (excepté chez les chiens fortement déshydratés avec l'hémoconcentration qui en résulte).

• La biochimie sanguine voit par contre nombre de ses paramètres être modifiés :

- l'activité de la créatine phospho-kinase (CPK) et de la lactate déshydrogénase (LDH) sont légèrement accrues ;
- l'urée et la créatinine sont augmentées ;
- la natrémie et la chlorémie diminuent ;
- la kaliémie augmente.

Ces modifications sont observées dans de sévères intoxications.

e) Bilan des signes d'intoxication chronique chez le chien
(cf. Tableau 13 - 68)

2. - Les lésions macroscopiques et microscopiques (68)

L'autopsie des animaux en fin d'expérimentation (sacrifiés ou morts spontanément) a montré l'existence de lésions cardiaques et rénales importantes.

• Coeur

Sont très fréquemment rencontrées des lésions macroscopiques du myocarde telles que :

- des hémorragies de taille variable (pétéchies à suffusions) sur l'épicarde de l'oreillette droite, jusqu'à recouvrir les 2/3 de la surface,

Tableau 13 : Signes de l'intoxication chronique de la DIGOXINE chez le chien (d'après TESKE et coll. - 68)

	Signes d'intoxication		
	Absents ou légers	Moyens	Sévères
DIGOXINE (ng/ml)	< 2,5	2,5-6	> 6
Prise de nourriture	Normale	50 %/Normale	0 à 20 %
Prise de liquide	Normale	90 %/Normale	10 à 35 %
Signes physiques	Normaux	Déprimés	Vomissements Déprimés
Température	Normale	< de 0,3°C	< de 0,3 à 1°C
Urée (mg/100 ml)	< 27	27-40	40-200
Créatinine (mg/100 ml)	> 1,0	1,0-1,5	1,5-8
Na^+ (mg/l = mEq/l)	140-160	130-145	110-130
Cl^- (mg/l)	100-114	85-100	50-85
K (mg/l)	4,1-5,4	4,2-5,4*	3,2-7,7
CPK LDK	Normal	Légèrement élevé	Modéré/ Elévation variable
Troubles cardiaques	Légers	Moyens	Importants

* Normal

- des hémorragies endocardiques sur les muscles papillaires du ventricule gauche et du septum interventriculaire gauche.

Tous les chiens morts au cours de l'expérimentation et quelques uns de ceux qui furent sacrifiés présentaient :

- une artérite des coronaires caractérisée par une dégénérescence vacuolaire de la média, une nécrose hémorragique et fibrineuse médiale et une infiltration leucocytaire de la média et de l'adventica ;
- une nécrose myocardique a été fréquemment observée, surtout chez des chiens atteints d'artérite des coronaires, en particulier sur l'oreillette droite et le ventricule droit.

• Rein

On a remarqué des infarctus rénaux et corticosurrénaux attribués à des embolisations à partir de thrombus endocardiques, sur quelques chiens

Il existe une dégénérescence et une nécrose de l'épithélium des tubules contournés proximaux et des tubes collecteurs de la médulla.

On remarque que la sévérité des lésions rénales est directement liée aux taux d'urée et de créatinine.

Un chien soumis à une rémission de l'intoxication après une intoxication sévère voit s'opérer une régénération de ses tubules rénaux.

3. - Les variations de la toxicité

a) Avec le sexe et la présence d'oestrogènes

Des études ont conduit certains auteurs (16, 20) à conclure que les oestrogènes exerçaient une action protectrice à l'égard des intoxications par la DIGOXINE ; en effet, DEITWIELER et coll. rapportent :

- une répartition bimodale du seuil de toxicité à la DIGOXINE dans une population de chiens, les femelles se montrant significativement plus résistantes que les mâles ;
- une résistance supérieure à cette toxicité chez les femelles par rapport à des femelles castrées ou à des mâles, mais aussi chez des femelles castrées puis traitées avec des oestrogènes.

GRINNEL et coll. (27) ont démontré l'action protectrice de l'oestradiol 17 β chez des chiennes castrées vis-à-vis de doses toxiques de DIGOXINE administrées par la voie intraveineuse.

Ils se sont ensuite attachés à rechercher un dérivé qui possèderait ces propriétés antitoxiques sans présenter l'inconvénient d'effets secondaires proprement oestrogéniques : le composé le plus efficace qu'ils aient retenu est le 1,3,5(10),16-oestratetraen-3 méthyl éther, qu'ils ont utilisé par la voie intramusculaire à la dose de 0,5 mg/kg en solution huileuse.

b) Les variations de la toxicité avec la kaliémie (37)

Sur des chiens digitalisés (0,25 mg de DIGOXINE *per os* deux fois par jour pendant 8 jours), des signes d'intoxication apparaissent sur les chiens hypokaliémiques (traités avec des diurétiques ou des minéralocorticoïdes) à la suite d'une injection de 0,05 mg/kg en intraveineuse, alors que le groupe de contrôle (DIGOXINE seule) ne souffre d'aucuns signes toxiques.

Sur le groupe de contrôle, la concentration myocardique en potassium décroît après l'injection intraveineuse de DIGOXINE alors que chez les animaux hypokaliémiques, elle a tendance à augmenter.

D'autre part, la concentration myocardique en DIGOXINE est significativement supérieure chez ces chiens.

L'auteur conclut qu'il n'existe aucune relation évidente et unique entre les arythmies et la concentration myocardique en potassium ou en DIGOXINE, précisant que d'autres mécanismes peuvent être envisagés. Le paramètre kaliémie devra donc être surveillé au cours de tout traitement digitalique, en particulier en cas d'utilisation conjointe de substances hypokaliémiantes (voir "Interactions médicamenteuses").

c) Les variations de la toxicité avec la calcémie et la magnésémie

Hypomagnésémie et hypercalcémie accroissent la sensibilité aux digitaliques (74).

d) Les variations de la toxicité en présence d'ascite

BUTTON et coll. (7) ont montré par tricuspidectomie et sténose pulmonaire expérimentale provoquant une insuffisance cardiaque droite sur des chiens, que le volume de distribution de la DIGOXINE était diminué sur ces animaux souffrant d'ascite. Ils ont donc conclu à la nécessité de

corriger le poids dans le calcul de la posologie, afin d'éviter les surdosages. Ils préconisent donc une correction par défaut de 10 %, 20 %, 30 %, 40 % du poids dans des cas d'ascite respectivement faible, modérée, sévère, très sévère.

Dans la pratique, l'évolution d'une insuffisance cardiaque gauche ou globale s'accompagnant d'une ascite, il est bon de garder à l'esprit cette correction pour éviter toute manifestation toxique.

e) Les variations de la toxicité avec l'état thyroïdien du sujet

Comme l'homme, le chien hypothyroïdien nécessite une dose d'entretien en digitalique inférieure par rapport à la dose requise pour un chien euthyroïdien (74).

4. - Traitement des intoxications par les digitaliques

a) Arrêt immédiat du traitement digitalique

Le plus souvent, cette seule mesure suffit à améliorer l'état clinique de l'animal. Dans un premier temps, il est préconisé de respecter les vomissements pour évacuer le reliquat de la dose administrée *per os* (19). Si les vomissements et la diarrhée persistent de manière excessive, ETTINGER et SUTER (18) préconisent l'administration de chlorpromazine à la dose de 1 à 2 mg/kg. On associera si nécessaire une thérapeutique visant à corriger la déshydratation.

b) Apport de potassium

Si l'état de l'animal laisse présager une hypokaliémie (faiblesse, paralysie flasque, iléus, hyporéflectivité), on administrera du chlorure de potassium (KCl) par la voie orale (18) :

- 0,6 à 1 g initialement,
- puis 0,3 à 0,5 g, deux fois à 1-2 h d'intervalle,
- puis même dose toutes les 4 h, jusqu'à contrôle de l'arythmie (42).

Si cette mesure se solde par un échec, on utilisera la voie veineuse en surveillant l'ECG et la kaliémie (26). GOODMAN et GILMAN (26) préconisent 40 mEq de potassium par jour au maximum, dans du sérum glucosé D'une manière plus pratique, on administrera 1 à 5 ml de solution de KCl à 4 % par la voie intraveineuse lente (52).

On remarque que l'utilisation d'une spironolactone, diurétique inhibant l'aldostérone, produit un effet K^+-épargnant qui peut être indiqué dans les traitements de longue durée où se pose le problème de l'hypokaliémie.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes et que l'on risque une fibrillation ventriculaire, on utilisera alors les anti-arythmiques (18).

c) Les anti-arythmiques utilisables

— Lidocaïne

La lidocaïne exerce essentiellement son action sur les arythmies ventriculaires, mais est moins efficace sur les arythmies supra-ventriculaires. Les posologies préconisées sont sensiblement différentes selon les auteurs.

• ETTINGER et SUTER (18) conseillent l'administration de 100 mg par voie intraveineuse en 3 à 5 minutes, puis d'une perfusion à 2 mg/ml jusqu'à disparition des signes d'arythmie.

• REGNIER et RUCKEBUSCH (52) préconisent la dose de 2 mg/kg en injection intraveineuse, puis une perfusion de 25 à 50 µg/kg/mn jusqu'à stabilisation du rythme sinusal.

Il est nécessaire de surveiller le tracé électrocardiographique pendant l'injection.

Si l'on n'effectue qu'une injection et non une perfusion, il faut savoir que l'effet dure de 10 à 20 minutes : il faut alors répéter l'injection.

Les signes d'intoxication dus à la lidocaïne sont de type convulsif : l'arrêt de l'administration de la lidocaïne suffit pour obtenir la rémission des symptômes ; sinon, on utilisera des barbituriques à brève action.

— Diphényl-hydantoïne

Ce produit exerce son action sur les tachycardies ventriculaires et les arythmies supra-ventriculaires (56) par une stimulation de l'ATPase membranaire (56) et une action au niveau du système nerveux central. Il sera administré par la voie intraveineuse lente à la dose de 4 mg/kg, puis *per os* à 30 à 100 mg, trois à quatre fois par jour pendant 48 heures (52).

— Propranolol

ETTINGER et SUTER (18) préconisent 1 à 3 mg en solution diluée perfusée jusqu'à l'arrêt des symptômes, sans excéder 1 mg/mn.

D'autres auteurs préfèrent administrer 10 à 40 mg *per os* deux à trois fois par jour (52).

On remarque que la contre-indication formelle de la quinidine et de la procaïnamide ont été démontrées pour la DIGOXINE seule.

d) Utilisation du $NiCl_2$

PRASAD et coll. (51) ont démontré que le $NiCl_2$ à la dose de 1 mg/kg par la voie intraveineuse supprimait les arythmies provoquées par les digitaliques et restaurait le rythme sinusal en 4 à 10 mn, chez le chien anesthésié. Le $NiCl_2$ semble par contre sans effet sur le coeur normal.

e) Utilisation d'anticorps spécifiques antiglucosides cardiotoniques

Cette thérapeutique qui reste une technique d'exception en médecine humaine est à signaler, même si son utilisation en médecine vétérinaire est encore du domaine de l'avenir. SMITH (61) donne quelques informations permettant de mieux en appréhender l'intérêt :

• Il est possible de préparer sur des lapins des anticorps antidigitaliques à partir de molécules de digitaliques, non antigènes par elles-mêmes, mais qui couplées à des protéines se comportent comme des haptènes.

• Ces anticorps ont la propriété de se combiner spécifiquement aux digitaliques et d'inverser leurs propriétés pharmacologiques et toxiques.

• On peut améliorer cette technique dans deux voies :

- la purification des anticorps pour ne garder que la fraction spécifique,
- l'isolement du fragment F_{ab} des IgG (extrémité qui porte la spécificité antigénique) par fragmentation enzymatique (papaïne

• Les avantages d'une telle technique sont :

- l'utilisation d'anticorps de petite taille, plus rapidement excrétés par la filtration glomérulaire,

- l'élimination de la portion F_c qui limite les réponses immunitaires non spécifiques (anticorps anti-F_c),
- la formation d'un complexe Ag-Ac éliminé plus rapidement, réduisant le risque de libération brutale du digitalique après une dégradation immune rapide,
- la distribution plus rapide et plus large des anticorps supprimant plus précocement les effets toxiques.

En médecine humaine, les indications sont les suivantes :

- un degré de toxicité avancé, menaçant la vie du patient,
- un échec de tous les autres moyens thérapeutiques à supprimer les arythmies,
- une correction préalable et durable d'une éventuelle hypokaliémie,
- le dépistage d'une hypersensibilité du sujet aux protéines porteuses par un test intra-dermo-réaction.

CINQUIEME PARTIE

- THERAPEUTIQUE -

La thérapeutique digitalique possède un certain nombre d'indications et de contre-indications qu'il est nécessaire de connaître pour l'utiliser à bon escient ; il existe d'autre part des interactions médicamenteuses qui en augmentent ou en atténuent les effets pharmacodynamiques. Le praticien devra en tenir compte pour assurer l'efficacité et l'innocuité du traitement.

I. - INDICATIONS

1. - L'insuffisance cardiaque congestive

L'indication majeure des digitaliques en médecine canine est le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive (11, 18). Cette entité pathologique peut apparaître polymorphe selon sa ou ses localisations.

— L'insuffisance cardiaque gauche (ICG)

On reconnaît des signes de congestion pulmonaire comportant fréquemment une dyspnée à l'effort, une toux, une orthopnée, voire une dyspnée paroxysmique. On observe plus rarement une cyanose et de l'hémoptysie (18).

— L'insuffisance cardiaque droite (ICD)

On note ici des signes de congestion systémique tels qu'une réplétion généralisée des veines superficielles (jugulaires), une hépatomégalie, une splénomégalie, de l'ascite (18).

— Le plus souvent, une ICG provoque à moyen terme une ICD et on assiste à l'apparition d'une insuffisance cardiaque globale (ICGI) avec une association des symptômes (18).

On traitera avec les digitaliques des insuffisances cardiaques modérées à sévères (18) ; toutefois, l'efficacité du produit étant subordonnée à l'intégrité cellulaire du myocarde, les indications seront réduites aux insuffisances cardiaques tolérées, en voie de compensation ou récemment décompensées (11).

En pratique, la majorité des indications seront constituées par l'insuffisance mitrale, l'insuffisance tricuspidienne ou l'ICGI (11).

2. - Les troubles du rythme

Certains troubles du rythme peuvent être une indication de l'utilisation des digitaliques :

- le flutter ou la fibrillation auriculaires,
- la tachycardie supraventriculaire paroxysmique ou non paroxysmique

sont améliorés par leur emploi (11, 18).

3. - Quelques indications particulières

Certains tonicardiaques donnent de meilleurs résultats lors d'affections particulières.

• Dans une insuffisance cardiaque, on utilisera la DIGOXINE (11, 18).

• Dans une dilatation cardiaque avec décompensation en présence
- d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier ou du second degré,
- ou d'une bradycardie sinusale,
- ou d'anorexie et de vomissements,

on utilisera la DIGITOXINE (18).

• Dans une tachycardie arythmie atriale (65) avec
- une fibrillation atriale sans décompensation,
- ou un flutter atrial sans décompensation,

on utilisera la DIGOXINE ou l'OUABAINE.

• Dans une tachycardie supraventriculaire paroxysmique sans décompensation, on utilisera également la DIGOXINE ou l'OUABAINE.

• Dans un oedème aigu du poumon, on utilisera l'OUABAINE.

II. - CONTRE-INDICATIONS (11, 18)

On peut distinguer :

• Des contre-indications formelles

- les intoxications par les digitaliques,
- les blocs complets d'origine non digitalique accompagnés d'une très faible fréquence,
- les hypokaliémies,
- tous processus aigus tels que endocardites ou myocardites aiguës.

• Des contre-indications relatives

- les tachycardies d'origine fébrile, toxémique, infectieuses et hyperthyroïdiques,
- les malformations cardiaques congénitales,
- les troubles de l'excitabilité avec tachycardie et extrasystoles ventriculaires,
- l'utilisation de diurétiques hypokalémiants,
- les apports de calcium,
- l'emploi de l'OUABAINE sur un animal préalablement digitalisé.

III. - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

1. - Associations modifiant les effets pharmacologiques des digitaliques

1.1. - Effets potentialisés

a) Quinidine

— Interaction avec la DIGOXINE (15, 17)

Sur des chiens digitalisés (0,02 mg/kg/24 h) on a, du 6e au 9e jour suivant le début de la digitalisation, administré de la quinidine (200 mg deux fois par jour). Les observations et résultats sont les suivants :

• On observe une augmentation significative de la concentration plasmatique en DIGOXINE lors du passage de l'administration de la DIGOXINE seule à l'administration couplée DIGOXINE + QUINIDINE : la DIGOXINE plasmatique passe de 1,4 ng/ml à 2,3 ng/ml.

Cette concentration persiste, sans s'accroître, pendant toute la durée de l'administration couplée. L'arrêt de l'administration de la quinidine permet de retrouver les concentrations plasmatiques antérieures en DIGOXINE.

• Les concentrations tissulaires décroissent, excepté dans le cerveau où elle augmente de 51 % par rapport aux valeurs de contrôle.

• Il a été démontré d'autre part que la quinidine diminue l'inotropisme induit par la DIGOXINE (64).

En conclusion, la toxicité associée de la DIGOXINE en présence de quinidine semble être en rapport avec de hautes concentrations de DIGOXINE au niveau du système nerveux et une diminution de la concentration myocardique ; de la sorte, une dose d'entretien non toxique de DIGOXINE peut faire surgir des signes cliniques de toxicité en présence de quinidine.

- Interaction avec la DIGITOXINE (50)

Il est à noter une absence d'interaction pharmacologique entre la DIGITOXINE et la quinidine chez le chien : aucun signe toxique n'apparaît lors d'utilisation concomitante.

b) Quinine

La quinine se comporte de la même façon vis-à-vis de la DIGOXINE que la quinidine (73) : on observe une augmentation significative de la concentration plasmatique en DIGOXINE et une réduction de sa clairance.

c) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (72,73)

Sur des chiens des deux sexes de 11 à 14 kg :

- l'aspirine (650 mg quatre fois par jour : 190 à 240 mg/kg/24 h),
- l'indométhacine (50 mg trois fois par jour : 30 à 45 mg/kg/24 h),
- l'ibuprofen (650 mg quatre fois par jour : 190 à 240 mg/kg/24 h),

provoquent une élévation significative de la concentration plasmatique de la DIGOXINE, à l'exception de l'acétaminophen. Ce phénomène est dû, en partie à la diminution significative de la clairance de la DIGOXINE (72).

On notera d'autre part que l'emploi de l'indométhacine chez le chien est formellement contre-indiqué en raison du risque d'ulcération gastro-duodénale.

Les mêmes auteurs ont étudié les interactions entre l'OUABAINE et ces mêmes produits : aspirine (50 mg/kg) ou ibuprofen (5 mg/kg) ou indométhacine (3 mg/kg) sont administrés 25 à 30 minutes avant une perfusion d'OUABAINE (2 µg/kg/mn) qui provoquera l'apparition

- d'extrasystoles ventriculaires, puis
- de tachycardie ventriculaire, puis
- de fibrillation ventriculaire.

En conclusion, les AINS ont réduit de manière significative la dose totale d'OUABAINE nécessaire à l'obtention des différents stades de toxicité précités. On a supposé qu'il existait une action protectrice des prostaglandines endogènes vis-à-vis de la toxicité des digitaliques : l'inhibition de la synthèse des prostaglandines endogènes par les AINS à doses importantes augmenterait la toxicité des digitaliques.

d) Phénobarbital (5, 47)

— Interaction avec la DIGOXINE

Des chiens sains traités une fois par jour pendant 26 jours avec de la DIGOXINE en teinture *per os* (0,022 mg/kg), à qui on administre de J_{10} à J_{24} du phénobarbital (12 mg/kg *per os*) montrent :

- une augmentation de la concentration plasmatique en DIGOXINE après 3 jours d'administration couplée, sans que l'intervalle PR ou le rythme soient modifiés,
- d'autre part, le temps de demi-vie plasmatique de la DIGOXINE est réduit de 30 % (activation enzymatique microsomale accrue par les barbituriques).

Par contre, le temps de demi-vie plasmatique de la DIGITOXINE n'est pas affecté par les barbituriques.

e) Diurétiques

• Furosémide (49)

PEDERSOLI et NACHREINER ont montré que l'administration couplée de DIGOXINE (0,022 mg/kg en teinture *per os* une fois par jour pendant 16 jours) et de furosémide (4,4 mg/kg en IM de J_9 à J_{16}) aboutissait à une

augmentation significative de la concentration plasmatique en DIGOXINE ; cette dernière passe d'un taux thérapeutique à un taux toxique, modéré à sévère, accompagné de signes cliniques. Cette toxicité associée est à relier à l'effet hypokalémiant du furosémide.

• Diurétiques thiazidiques : chlorothiazide

Comme le précédent, ce sont des diurétiques hypokaliémiants qui produisent une même potentialisation des effets toxiques des digitaliques.

• Acide étacrinique

Il s'agit encore d'un diurétique hypokalémiant.

f) Sels de calcium

On connaît le rôle des ions Ca^{++} dans la contraction myocardique : les digitaliques potentialisent leur utilisation, d'où des signes de toxicité si leur apport exogène est accru sans précautions.

g) Amphotéricine B

Cet antimycosique systémique est hypokaliémiant par son action modificatrice des échanges rénaux.

h) Corticoïdes

Un des effets secondaires des corticoïdes est l'hypokaliémie.

i) Glucose

Ce produit, administré par la voie intraveineuse possède des propriétés hypokaliémiantes.

j) Laxatifs

On retrouve les mêmes propriétés hypokaliémiantes qui déterminent le même risque de toxicité.

k) Isoprénaline

L'isoprénaline est un cardio-stimulant β-adrénergique qui provoque en présence de digitaliques une synergie additive des effets inotropes positifs (31).

l) Réserpine

La réserpine possède une action parasympathicomimétique et provoque une bradycardie excessive en présence de digitaliques.

m) Succinyl-choline

Ce produit possède des propriétés parasympathicomimétiques.

n) Rifampicine

La rifampicine stimule le métabolisme hépatique de la DIGITOXINE, vraisemblablement par induction des enzymes microsomiales (31).

o) Tétracyclines

Les tétracyclines potentialisent l'action des digitaliques ; le mécanisme de l'interaction est inconnu.

1.2. - Effets atténués

a) Choramphénicol (48)

L'administration sur des chiens sains de DIGOXINE (0,022 mg/kg une fois par jour pendant 20 jours) associée à du chloramphénicol à forte dose (50 mg trois fois par jour de J_{11} à J_{20}) montre une diminution significative de la concentration plasmatique en DIGOXINE, tout en restant dans les normes thérapeutiques admises.

b) Spironolactone (44)

Un traitement préalable avec de la spironolactone (10 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours) permet d'accroître de 50 % les doses cumulatives de DIGOXINE requises pour induire une tachycardie ventriculaire puis une fibrillation ventriculaire. En effet, ce prétraitement inhibe de 45 % l'activité de l'ATPase membranaire, diminue de 50 % la liaison ATPase-DIGOXINE et bloque l'effet inhibiteur de cette enzyme par la DIGOXINE. La spironolactone inhibe donc sélectivement la toxicité de la DIGOXINE sans altérer son action inotropique.

c) Triamtérène

Cet autre diurétique possède un effet K^+-épargnant, comme le précédent.

d) Sels de potassium

L'ion potassium, nous l'avons vu, possède une action protectrice vis-à-vis de la toxicité due aux digitaliques. Une kaliémie normale ou son rétablissement par l'apport de potassium atténue les effets toxiques des digitaliques.

e) Anti-acides, sels de magnésium, kaolin-pectine

Utilisés par la voie orale, ces produits diminuent l'absorption gastro-intestinale de la DIGOXINE (31).

f) Edétate de sodium

En chélatant le calcium, l'édétate de sodium atténue l'action des digitaliques.

g) Kétamine et dropéridol

Ces produits accroissent la tolérance aux digitaliques.

2. - Les associations conseillées

- Digitaliques + Diurétiques non hypokaliémiants
  - Spironolactone : ALDACTONE N.D.
    SOLUDACTONE N.D.
  - Triamtérène : TERIAM N.D.

Ces diurétiques diminuent la précharge sans risquer l'hypokaliémie. Toutefois, le coût du traitement quotidien est un facteur limitant important (30 F/j. pour un chien de 20 kg).

- Digitaliques + Diurétiques hypokaliémiants
  - Furosémide : DIMAZON N.D.
  - Etacrinique : EDECRINE N.D.
  - Chlorothiazide : DIURILIX N.D.
  - Clopamide : BRINALDIX N.D.

Il est nécessaire de surveiller la kaliémie et éventuellement d'équilibrer les électrolytes.

3. - Les associations déconseillées

On évitera d'associer à un traitement digitalique :

• Tout traitement hypokaliémiant dans la mesure où l'animal ne peut faire l'objet d'une surveillance régulière de l'équilibre hydro-électrolytique.

• Tout traitement, parasympathicomimétique en particulier, potentialisant l'action des digitaliques si celui-ci n'est pas absolument indispensable.

• L'association avec les bêta-stimulants est dangereuse.

IV. - POSOLOGIE

1. - Posologie indicative

- DIGOXINE : 0,022 mg/kg/24 h, *per os* ou I.V.,
- DIGITOXINE : 0,1 mg/kg/24 h, *per os* ou I.V.,
- OUABAINE : 0,02 mg/kg renouvelable toutes les 6 à 8 heures, I.V.

2. - Règles à observer

La posologie devra être calculée en tenant compte de l'état physiologique de l'animal qui, dans certains cas, est susceptible de modifier la pharmacocinétique des digitaliques.

• Ainsi, on devra, chez les animaux obèses, tenir compte du poids maigre, les digitaliques ne se distribuant pas dans le tissu adipeux.

• Les animaux présentant une ascite recevront une dose inférieure, le volume de distribution de la DIGOXINE étant diminué.

• Les animaux insuffisants rénaux dont l'élimination urinaire est amoindrie et le taux de fixation aux protéines plasmatiques diminué seront traités avec une dose inférieure de DIGOXINE.

3. - Ajustement individuel - Surveillance du traitement

On prescrira, dans un premier temps, la posologie indicative.

• Si elle s'avère insuffisante pour améliorer les signes cliniques et électrocardiographiques, on l'augmentera avec précaution jusqu'à l'obtention de l'efficacité requise.

• Le propriétaire devra s'attacher à surveiller l'apparition de tout signe d'intolérance :

- dépression, diminution de l'activité, tristesse,
- vomissements, éventuellement diarrhée,
- associés dans les cas extrêmes à une déshydratation,
- l'hypothermie sera un signal d'alarme commode.

Le praticien, après un examen clinique, pourra confirmer son diagnostic de toxicité due aux digitaliques par l'électrocardiographie et un bilan électrolytique. Il interrompra la digitalisation, entreprendra éventuellement un traitement antitoxique, puis reprendra le traitement digitalique, à dose moindre, deux jours plus tard (11).

• L'amélioration des signes cliniques et électrocardiographiques confirmera l'adéquation de la posologie.

• Le traitement sera poursuivi jusqu'au contrôle du trouble cardiaque, mais devra être maintenu si survient une période transitoire de rémission des symptômes (11).

- CONCLUSION -

Une utilisation raisonnée des digitaliques est actuellement permise grâce aux progrès récents effectués en pharmacologie vétérinaire dans leur domaine.

De tous les hétérosides cardiotoniques, la DIGOXINE est celui sur lequel on dispose le plus grand nombre de données précises. L'usage de la DIGITOXINE et de l'OUABAINE est moins bien codifié, de même que celui des autres digitaliques : acétyldigoxine, acétyldigitoxine, lanatoside C.

On disposera sans doute dans les prochaines années de renseignements nouveaux concernant les modes d'action, les indications et surtout les interactions médicamenteuses propres aux digitaliques.

Les cardiotoniques constituent pour les cliniciens un outil thérapeutique efficace, mais qui doit être utilisé à bon escient ; son emploi simultané avec des diurétiques, en surveillant la kaliémie, permet de traiter la majorité des troubles cardiaques diagnostiqués chez le chien.

ILLUSTRATIONS

Fig. 1 : Formules semi-développées de DIGITOXINE, DIGOXINE, OUABAINE.

Fig. 2 : Concentration tissulaire en DIGOXINE
24 h après une dose unique et 24 h après la 10e administration quotidienne.

Fig. 3 : Chromatogramme à partir du coeur d'un chien digitalisé (6e j.) avec la DIGOXINE.

Fig. 4 : Courbe de concentration myocardique en DIGOXINE en fonction du temps : - après une injection unique
- après une injection sur un chien digitalisé

Fig. 5 : Chromatogramme à partir de fèces de chiens digitalisés, au 6e jour, avec la DIGOXINE.

Fig. 6 : Théories métaboliques concernant la phase de dégradation de la DIGOXINE et la DIGITOXINE.

Fig. 7 : a) Evolution de la concentration plasmatique en DIGOXINE en fonction du temps (modèle mathématique, comparaison avec les valeurs expérimentales)
b) Excrétion urinaire cumulée en fonction du temps pour la DIGOXINE
c,d,e,f) Evolution de la concentration tissulaire en DIGOXINE théorique et observée en fonction du temps pour le rein, le coeur, le foie, les muscles squelettiques de chien.

Fig. 8 : Chromatogramme à partir d'urine de chiens digitalisés (DIGOXINE).

Fig. 9 : Evolution schématique de la concentration plasmatique en DIGOXINE au cours de la digitalisation.

Fig. 10 : Innervation cardiaque.

Fig. 11 : Schématisation des courbes de potentiels de pacemaker des cellules du tissu nodal en l'absence ou sous l'action de digitaliques.

Fig. 12 : Schématisation des courbes de dépolarisation des cellules du tissu myocardique en l'absence ou en présence de digitaliques. Courants ioniques dans la cellule myocardique normale et modifications engendrées par les digitaliques.

Fig. 13 : Représentation schématique de l'influence du volume ventriculaire sur le débit cardiaque.

TABLEAUX

Tableau 1 : Pharmacocinétique et biodisponibilité de la DIGOXINE : Variations avec la formulation

Tableau 2 : Taux de fixation aux protéines plasmatiques pour la DIGITOXINE et la DIGOXINE en fonction de la concentration plasmatique

Tableau 3 : Taux de fixation aux protéines plasmatiques pour la DIGITOXINE et la DIGOXINE chez le chien néphrectomisé

Tableau 4 : Concentration tissulaire en DIGOXINE en fonction de la durée du traitement

Tableau 5 : Répartition tissulaire de la DIGOXINE après 10 jours de traitement

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de la DIGOXINE avant et pendant une urémie expérimentale

Tableau 7 : Variation du temps de demi-distribution avec l'âge pour la DIGOXINE

Tableau 8 : Variation du temps de demi-vie plasmatique et de la clairance corporelle de la DIGOXINE avec l'âge

Tableau 9 : Modifications des propriétés cardiaques dues à l'insuffisance cardiaque et réponse aux digitaliques

Tableau 10 : Accroissement de la contractilité cardiaque chez des chiens sains ou insuffisants cardiaques sous l'action de DIGITOXINE ou de DIGOXINE

Tableau 11 : Action des digitaliques sur le coeur d'un animal sain à dose thérapeutique ou toxique

Tableau 12 : Toxicité aiguë : Dose létale 50

Tableau 13 : Signes de l'intoxication chronique de la DIGOXINE chez le chien

: Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Pr Y. RUCKEBUSCH

VU : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

Professeur R. LAUTIE

VU : Le Président de la Thèse

Professeur BESSOU

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 19 - 4 - 1983
Le Président de l'Université Paul Sabatier

Professeur D. BANCEL

- BIBLIOGRAPHIE -

1. - BAGGOT J.D., DAVIS L.E. - Plasma protein binding of Digitoxin and Digoxin in several mammalian species.
Res. vet. Sci., 1973, 15, 81-87.

2. - BARNES C.D., ELTHERINGTON J. - Drug dosage in laboratory animals. A Handbook. Univ. of California Press, Los Angeles, 1966.

3. - BRANDERS G.C., PUGH D.M. - Veterinary applied pharmacology and therapeutics. Baillière Tindall, London, 3rd Edit., 1977.

4. - BREZNOCK E.M. - Application of canine plasma kinetics of Digoxin and Digitoxin to therapeutic digitalization in the dog.
Am. J. vet. Res., 1973, 34 (8), 993-999.

5. - BREZNOCK E.M. - Effects of phenobarbital on Digitoxin and Digoxin elimination in the dog.
Am. J. vet. Res., 1975, 36 (4), 371-373.

6. - BUTTON C., CROSS D.R., JOHNSTON J.T., YAKATAN G.J. - Pharmacokinetics, bioavailability and dosage regimens of Digoxin in dogs.
Am. J. vet. Res., 1980, 41 (8), 1230-1237.

7. - BUTTON C., CROSS D.R., ALLERT J.A. - Application of individualized Digoxin dosage regimens to canine therapeutic digitalization.
Am. J. vet. Res., 1980, 41 (8), 1238-1242.

8. - BUTTON C., CROSS D.R. - A pharmacokinetic basis for the administration of Digoxin to puppies.
J. vet. Pharmacol. Therap., 1980, 3, 209-215.

9. - CASTLE M.C. - Glucuronidation of digitalis glycosides by rat liver microsomes : stimulation by spironolactone and pregnenolone-16 α-carbonitrile.
Biochem. Pharmacol., 1980, 29, 1497-1502.

10. - CHAPPLE D.J., HUGHES R., JOHNSON B.F. - The relationship between cardiotoxicity and plasma Digoxin concentration in conscious dogs.
Br. J. Pharm., 1976, 57, 23-27.

11. - CLERC B. - Utilisation clinique des hétérosides cardiotoniques. Cardiologie du chien. Journées de Cardiologie, Alfort, 1975, Vigot Frères, Paris.

12. - Codex (the Pharmaceutical), 11th Edit., The Pharmaceutical Press, 1979.

13. - DE RICK A., BELPAIRE F.M., BOGAERT M.G., MATTHEEUWS D. - Plasma concentration of Digoxin and Digitoxin during digitalization of healthy dogs and dogs with cardiac failure.
Am. J. vet. Res., 1978, 39, 811-815.

14. - DE RICK A., CHAKRABARTI S., BELPAIRE F., BOGAERT M. - Bioavailability of three brands of Digoxin tablets in dogs.
J. vet. Pharmacol. Therap., 1979, 2, 27-29.

15. - DE RICK A., BELPAIRE F.M., BOGAERT M.G., MATTHEEUWS D., CHAKRABARTI S. - Clinical pharmacokinetic studies of Digoxin and Digitoxin in the dog.
Pharmacologie et Toxicologie Vétérinaires, INRA Public., Paris, Les Colloques de l'INRA, 1982, pp. 351-354.

16. - DETWEILER D.K. - Comparative pharmacology of cardiac glycosides.
Fed. Proc., 1967, 4, 1119-1124.

17. - DOHERTY J.E., STRAUB K.D., MURPHY M.L., SOYZA N., BISSET J.K., KANE J.J. - Digoxin-Quinidine interaction : changes in canine tissue concentration from steady state with Quinidine.
Am. J. Cardiol., 1980, 45, 1196-1200.

18. - ETTINGER S.J., SUTER P.F. - Canine Cardiology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1970.

19. - FAUCON G.J.M. - Pharmacologie Cardiovasculaire, Pulmonaire et Rénale, Doin Ed., Paris, 1980, 694 p.

20. - GASTAUER R. Von, ELTZE M., PABST J. - Möglichkeit einer Geschlechtsabhängigkeit der Bioverfügbarkeit und Elimination verschiedener Digoxin-Zubereitungen beim Beagle.
Arzneimittel Forsch./Drug Res., 1979, 29, 754-757.

21. - GAULT H., KALRA J., AHMED M., KEPKAY D., BORROWMAN J. - Influence of gastric pH on Digoxin biotransformation : Intragastric hydrolysis.
Clin. Pharmacol. Therap., 1980, 1, 16-41.

22. - GIERKE K.D., PERRIER D., MAYERSOHN M., MARCUS F.I. - Digoxin disposition kinetics in dogs before and during azotemia.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1978, 205, 459-464.

23. - GIERKE K.D., GRAVES P.E., PERRIER D., MARCUS F.I., MAYERSOHN M., GOLDMAN S. - Metabolism and rate of elimination of Digoxigenin-bisdigitoxoside in dogs before and during chronic azotemia.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1980, 212, 448-451.

24. - GIROUD J.P., MATHE C., MEYNEL G. - Pharmacologie clinique : Bases de la thérapeutique. Expansion Scientifique Française, 1978, 375 p.

25. - GODFRAIN T. - Cardiac glycoside receptors in the heart.
Biochem. Pharmacol., 1975, 24, 823-827.

26. - GOODMAN L.S., GILMAN A. - The pharmacological basis of therapeutics.
5th Edit., McMillan Publ. Co., New York, 1975, 1704 p.

27. - GRINNEL E.H., JOHNSON J.R., RHONE J.R., TILLOTSON A., NOFFSINGER J., HUFFMAN M.N. - Oestrogen protection against acute digitalis toxicity in dogs.
Nature, Lond., 1961, 190, 1117-1118.

28. - GROULADE P. - Clinique canine ; Médecine, biologie, petite chirurgie, 2e Edit., Maloine, Paris, 1979, 747 p.

29. - HAIAT R. - L'action anti-arythmique de la digitaline. Symposium "Pharmacologie clinique des troubles du rythme et de la contraction cardiaque", Hôpital Tenon, Paris 17-18 déc. 1971, Sandoz Edition.

30. - HAMLIN R.L., DUTTA S., SMITH R. - Effects of Digoxin and Digitoxin on ventricular function in normal dogs and dogs with heart failure.
Am. J. vet. Res., 1971, 32, 1391-1398.

31. - HANSTEN P. - Drug interactions : clinical significance of drug-drug interaction and drug effects on clinical laboratory results.
4th Edit., Lea & Febiger, Philadelphia, 1979, 552 p.

32. - HARRISON L.I., GIBALDI M. - Physiologically based model for Digoxin disposition in dogs and its preliminary application to humans.
J. pharm. Sci., 1977, 66, 1679-1683.

33. - HASEWAGA S., SONOBE T., KAWATA H., NAGAI T. - Analysis of factors affecting dissolution of Digoxin from tablets.
Chem. pharm. Bull., 1978, 26, 2098-2104.

34. - HORWITZ L.D., ATKINS J.M., SALTO M. - Effect of digitalis on left ventricular function in exercising dogs.
Circ. Res., 1977, 14, 744-749.

35. - HOUGEN T.J., LLOYD B.L., SMITH T.W. - Effects of inotropic and arrhythmogenic Digoxin doses and Digoxin specificity antibody on myocardial monovalent cation transport in the dog.
Circ. Res., 1979, 44, 23-31.

36. - JENKINS W.L., CLARK D.R. - A review of drugs affecting the heart.
J. Am. vet. med. Assoc., 1977, 171, 85-92.

37. - KAWAMURA R., WONG K.C., HODGES M.R. - Intravenous potassium chloride in hypokaliemic dogs pretreated with Digoxin.
Anesth. Analg., 1978, 57, 108-113.

38. - KULHMANN J., RIETBROCK N., SCHNIEDERS B. - Tissue distribution and elimination of Digoxin and methyldigoxin after single and multiple doses in dogs.
J. Cardiovasc. Pharmacol., 1979, 1, 219-234.

39. - LLOYD B.L., TAYLOR R.R. - The effect of heart rate on myocardial Ouabain uptake and on the susceptibility to Ouabain cardiotoxicity in the dog.
Clin. exp. Pharmacol. Physiol., 1978, 5, 171-179.

40. - LOVERING E.G., ROWE M.L., BLACK D.B. - Physical characteristics and the absorption of Digoxin in dogs.
Can. J. pharm. Sci., 1977, 12, 77-80.

41. - MARCUS F.I., PAVLOVICH J., BURKHALTER L., CUCCIA C. - The metabolic fate of tritiated Digoxin in the dog : a comparison of digitalis administration with and without a "loading dose".
J. Pharmacol. exp. Therap., 1967, 156, 548-556.

42. - MEYER-JONES L., BOOTH N.H., McDONALD L.E. - Veterinary Pharmacology and Therapeutics. The Iowa State Univ. Press, 4th Edit., Ames, 1977, 1380 p.

43. - MEYERS F.H., JAWETZ E., GOLDFIEN A. - Review of Medical Pharmacology. 6th Edit., Lange Medical Public., 1978, 762 p.

44. - MUSGRAVE G.E., BORN C.K., DAVIDSON C.P., HAMRICK M.E. - Interaction of spironolactone and Digoxin in dogs.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1977, 202, 696-701.

45. - OLIVER G.C., COOKSEY J., WITTE C., WITTE M. - Absorption and transport of Digitoxin in the dog.
Circ. Res., 1971, 29,

46. - PEDERSOLI W.M. - Serum Digoxin concentration in healthy dogs treated without a loading dose.
J. vet. Pharmacol. Therap., 1978, 1, 279-284.

47. - PEDERSOLI W.M., GANJAM V.K., NACHREINER R.F. - Serum Digoxin concentrations in dogs before, during, and after concomitant treatment with phenobarbital.
Am. J. vet. Res., 1981, 41, 1639-1642.

48. - PEDERSOLI W.M. - Serum Digoxin concentrations in dogs before and after concomitant treatment with chloramphenicol.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1980, 16, 839-844.

49. - PEDERSOLI W.M., NACHREINER R.F. - Serum Digoxin concentrations in dogs before and during concomitant administration of Furosemide.
J. vet. Pharmacol. Therap., 1980, 3, 1-7.

50. - PETERS D.N., HAMLIN R.L., POWERS J.D. - Absence of pharmacokinetic interaction between Digitoxin and Quinidine in the dog.
J. vet. Pharmacol. Therap., 1981, 4, 271-275.

51. - PRASAD C.M., NAIR C.M., SHETH K.G. - Reversal of Digoxin induced cardiac arrhythmias by Nickel Chloride.
Res. Communic. chem. Pathol. Pharmacol., 1980, 27, 405-408.

52. - REGNIER A., RUCKEBUSCH Y. - Pharmacologie clinique des anti-arythmiques chez le chien.
Revue Méd. vét., 1979, 130, 519-542.

53. - RICHEZ P., RUCKEBUSCH Y. - Efficacité thérapeutique et disponibilité biologique des médicaments vétérinaires.
Revue Méd. vét., 1979, 130, 1311-1344.

54. - RUCKEBUSCH Y. - Physiologie, Pharmacologie, Thérapeutique Animales, 1ère Edit., Maloine, Paris, 1977, 424 p.

55. - RUNGE T.M., STEPHENS J.C., HOLDEN P., HAVEMANN D.F., KILGORE W.M., DALE E.M., DALTON R.E. - Pharmacodynamic distinctions between Ouabain, Digoxin, and Digitoxin.
Arch. int. Pharmacodyn. Thér., 1975, 214, 31-45.

56. - SCHMITT H. - Eléments de Pharmacologie, 6e Edit., Flammarion Médecine-Sciences, 1976.

57. - SCHMOLDS A., ELDERN-DELLBRÜGGE U., BENTHE H.F. - On the glucuronidation of digitalis compounds in different species.
Arch. int. Pharmacodyn. Thér., 1982, 225, 180-190.

58. - SELDEN R., MARGOLIES M.N., SMITH T.W. - Renal and gastrointestinal excretion of Ouabain in dog and man.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1974, 188, 615-623.

59. - SHIMIZU K., KUROSU Y., NAKAJYO S., URAKAWA N. - Species differences in the Ouabain sensitivity of the small intestine in contractile response.
Jap. J. vet. Sci., 1979, 41, 139-149.

60. - SINH S., GADGIL S., MIRKIN B.L. - Age dependent factors influencing Digoxin pharmacokinetics in the postnatal puppy.
Res. Communic. chem. Pathol. Pharmacol., 1978, 21, 87-101.

61. - SMITH T.W. - Treatment of advanced digitalis toxicity with specific antibodies.
Europ. J. clin. Invest., 1980, 10, 89-91.

62. - SMULYAN H., EICH R.H. - Effects of Digitalis on skeletal muscles in man.
Am. J. Cardiol., 1976, 37, 716-722.

63. - STEINESS E., VALENTI M. - Myocardial uptake of Digoxin in chronically digitalized dogs.
Br. J. Pharm., 1976, 58, 553-559.

64. - STEINESS E., WALDORFF S., BOHANSEN P., KIAERGARD H., BUCH J., EGELBARD D. - Reduction of Digoxin induced inotropism during Quinidine administration.
Clin. Pharmacol. Ther., 1980, 27, 791-795.

65. - TAGGART A.J., McDEVITT D.G. - Digitalis : its place in modern therapy.
Drugs, 1980, 20, 398-404.

66.-TEMPLE D.J., HARRON D.W.G., COLLIER P.S. - Utilization of Digitalis glycosides. The relevance of their biotransformations. Int. J. Pharmac., 1979, 2, 127-144.

67. - TENEICK R.E., HOFFMAN B.F. - The effect of Digitalis on the excitability of autonomic nerves. J. Pharmacol. exp. Therap., 1969, 169, 95-108.

68. - TESKE R.H., BISHOP S.P., RIGHTER H.F., DETWEILER D.K. - Subacute Digoxin toxicosis in the Beagle dog. Toxicol. appl. Pharmacol., 1976, 35, 283-301.

69. - UPSON D.W. - Clinical Veterinary Pharmacology. V.M. Publish. Inc., 1981, 443 p.

70. - VIDAL - Dictionnaire Vidal, 56e Edit., Paris, 1980.

71. - WALLICK E.T., LINDENMAYER G.E., LANE L.K., ALLEN J.C., PITTS B.J.R., SCHWARTZ A. - Recent advances in cardiac glycosides-Na,K-ATPase interaction. Fed. Proc., 1977, 36, 2214-2218.

72. - WILKERSON R.D., GLENN T.M. - Influence of non steroidal anti-inflammatory drugs on Ouabain toxicity. Am. Heart J., 1977, 94, 454-459.

73. - WILKERSON R.D., MOCKRIDGE P.B., MASSING J.K. - Effects of selected drugs on serum Digoxin concentrations in dogs. Am. J. Cardiol., 1980, 45, 1201-1210.

74. - YOXALL A.T., HIRD J.F.R. - Pharmacological basis of small animal medicine. 1st Edit., Blackwell Scient. Public., Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1979, 318 p.

75. - YOXALL A.T., HIRD J.F.R. - Physiological basis of small animal medicine. 1st Edit., Blackwell Scient. Public., Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1980, 389 p.